

Efektivitas Anti Onkogenik dan Antikanker Nanopartikel Emas terhadap Ekspresi E6/E7 HPV dan *Cell Line* Target Sebagai Terapi Kanker Serviks

Muhammad Rifqi Al Azim¹, Agnes Putri Bahari²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

²Program Studi Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

Email: rifqialazim@gmail.com¹, agnesputribahari@gmail.com²

ABSTRAK

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan pada leher rahim wanita yang menyebabkan kematian terbanyak kedua di dunia setelah kanker payudara. *Human papilloma virus* (HPV) masih menjadi penyebab utama dari kanker serviks (>99%) dengan tipe 16 dan 18 (*high risk* HPV) merupakan 70% dari jenis strain HPV yang berisiko tinggi menyebabkan kanker serviks. Mekanisme terjadinya kanker serviks disebabkan oleh *high risk* HPV atau infeksi HPV persisten. Sebagai respon infeksi, genom HPV akan menyandikan protein struktural, yaitu *early gene* dan *late gene*. Ekspresi protein E6 dan E7 yang berlebihan berkaitan dalam proses onkogenesis. Beberapa metode pengobatan kanker yang telah dikembangkan adalah kemoterapi, radioterapi, operasi, dan vaksinasi HPV sebagai terapi pencegahan. Banyaknya efek samping dan kekurangan dari pengobatan yang sudah ada maka dibutuhkan sebuah inovasi untuk menunjang keberhasilan pengobatan kanker serviks. Penelitian terbaru telah mengembangkan green sintesis berbasis nanopartikel emas (AuNP) sebagai alternatif terapi antikanker yang sangat menjanjikan karena memiliki beberapa kelebihan. Metode Penelitian yang digunakan adalah kajian pustaka menggunakan e-resources PubMed NCBI, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah *Gold Nanoparticle*, *Cancer Cervix*, E6, E7 dan HPV (*Human Papillomavirus*). Kriteria artikel adalah full text, abstrak, dan terbit dalam sepuluh tahun terakhir (2013- 2023). Total artikel yang diperoleh, yaitu 279 artikel dan ditemukan 7 artikel yang sesuai dengan topik. Hasil tinjauan literatur menunjukkan tingginya efektivitas anti onkogenik nanopartikel emas sebagai pengobatan kanker serviks. Hal ini dapat menjadi acuan aplikasi pengembangan terapeutik molekuler yang telah terbukti adanya pengaruh penekanan ekspresi E6 dan E7 pada HPV.

Kata Kunci: Nanopartikel Emas, Kanker Serviks, E6, E7, HPV (*Human Papillomavirus*).

ABSTRACT

Cervical cancer is female cervical cancer and is the second leading cause of death in the world after breast cancer. Human papillomavirus (HPV) remains the leading cause of cervical cancer (>99%), with types 16 and 18 (high-risk HPV) accounting for 70% of HPV causing cervical cancer. The process of cervical cancer is caused by high-risk HPV or persistent HPV. In response to infection, the HPV genome encodes structural proteins, which are early genes and late genes. Overexpression of the E6 and E7 proteins involved in cancer. Various cancer treatments that have been developed include chemotherapy, radiation therapy, surgery, and HPV vaccines as treatments. The number of side effects and disadvantages of current

treatments require new developments to support the success of cervical cancer treatment. Recent studies have created green compounds based on gold nanoparticles (AuNPs) as a promising tool for cancer therapy due to its many advantages. The research method used is literature review using e-resources PubMed NCBI, ScienceDirect, and Google Scholar. The keywords used are gold nanoparticles, cancer cervix , E6, E7, and HPV (Human papillomavirus). The article criteria are full-text articles, abstracts and articles published in the last ten years (2013-2023). The total number of articles obtained were 279, and 7 articles were found comparing the content. The results of the literature review show the high anti-oncogenic effect of gold nanoparticles as cancer cervix treatment. This may provide information for the use of molecular therapies that have been shown to inhibit the expression of E6 and E7 in HPV.

Keywords: Gold Nanoparticle, Cancer Cervix, E6, E7, HPV (Human Papillomavirus).

A. PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan pada leher rahim wanita yang menyebabkan kematian terbanyak ke-2 di dunia setelah kanker payudara. Kanker ini dapat menyerang wanita dari berbagai usia, dengan usia 35-55 tahun sebagai risiko tertinggi. Sebanyak >7% kasus kematian wanita penderita kanker di seluruh dunia disebabkan oleh kanker serviks terutama jenis adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Hasil pendataan *Global Cancer Observatory* (2020) menunjukkan terdapat 36.6333 (9,2%) kasus kanker serviks di Indonesia. Sementara itu, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021) menyebutkan angka kejadian kanker serviks di Indonesia menempati urutan ke-8 di Asia Tenggara dan urutan ke-23 di Asia dengan rata-rata kematian penduduk 13,9 per 100.000 penduduk.

Kanker serviks adalah neoplasma ganas yang muncul dari sel-sel serviks uteri, menyerang sistem reproduksi wanita. Sebagian besar kanker serviks disebabkan oleh infeksi *high risk human papillomavirus* (HPV). Kanker serviks masih menjadi beban global yang terus meningkat baik secara morbiditas maupun mortalitas. Penyakit ini sering disebut sebagai penyakit disparitas karena terdapat perbedaan dalam insiden dan kematian pada negara maju dan negara berkembang. Kesenjangan yang terjadi antara negara berkembang dan negara maju bisa saja karena perbedaan sumber daya, negara maju telah menyelenggarakan program vaksinasi dan skrining untuk menurunkan dan memberikan perawatan yang tepat pada kasus kanker serviks. Tidak hanya itu, di negara maju teknologi yang tersedia sudah mendukung untuk membantu mengimplementasikan modalitas perawatan yang tepat. Namun, pada negara berkembang keterbatasan sumber daya dan infrastruktur membuat program pencegahan dan pengobatan pada penyakit ini menjadi terbatas bahkan tidak ada.

Human papilloma virus (HPV) masih menjadi penyebab utama dari kanker serviks (>99%). Sebuah studi menyatakan bahwa >80% wanita yang sering berkонтак seksual akan terinfeksi HPV. Sebagian besar infeksi HPV tidak menunjukkan gejala dan biasanya akan sembuh 12-24 bulan setelah infeksi. Sebagian kecil dapat berkembang menjadi lesi prakanker dan keganasan yang disebabkan oleh infeksi *high risk* HPV (tipe 16 dan 18) atau infeksi HPV

persisten. HPV akan melakukan abrasi pada sel-sel epitel serviks, terutama di daerah *squamocolumnar junction*. Selanjutnya virus tersebut akan menginduksi displasia serviks dan *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Sebagai respon infeksi, genom HPV akan menyandikan protein struktural, yaitu *early gene* (E1, E2, E4, E5, E6, E7) dan *late gene* (L1, L2). Ekspresi protein E6 dan E7 yang berlebihan berkaitan dalam proses onkogenesis.

Perkembangan kejadian kanker serviks akan menjadi permasalahan kesehatan masyarakat apabila tidak ditangani lebih lanjut. Rata-rata *probabilitas three years survival* pasien kanker serviks stadium 1 sebesar 80%, stadium 2 70%, stadium 3 60%, dan stadium 4 40%.⁸ Terkait hal ini, *World Health Organization* (WHO) telah menyerukan strategi intervensi untuk menghilangkan kejadian kanker serviks sebelum tahun 2030. Strategi tersebut disusun atas tiga pilar, yaitu 90% anak perempuan divaksinasi penuh dengan vaksin HPV sebanyak 2 dosis pada usia 15 tahun; 70% wanita harus di skrining dengan tes skrining kinerja tinggi pada usia 25 dan 45 tahun; dan 90% wanita yang terdeteksi lesi serviks harus menerima pengobatan dan perawatan. Cara terbaik adalah melakukan diagnosis dini melalui skrining kanker serviks dengan tes HPV, tes inspeksi visual asetat (IVA) dan pemeriksaan sitologi (tes pap smear). Untuk melakukan pengobatannya, disesuaikan dengan stadium kanker serviks. Beberapa metode pengobatan kanker yang telah dikembangkan adalah kemoterapi, radioterapi, dan operasi. Dalam aplikasinya, tidak semua tumor dapat dioperasi serta terapi radiasi dan kemoterapi dapat merusak sel normal.

Oleh karena itu, dibutuhkan sebuah inovasi pengobatan antikanker untuk menunjang keberhasilan pengobatan kanker serviks. Baru-baru ini, beberapa penelitian telah mengembangkan green sintesis nanopartikel perak (AgNP) dan emas (AuNP) sebagai alternatif terapi antikanker yang sangat menjanjikan karena memiliki biaya yang murah, sederhana, dan cepat. Dibandingkan dengan nanopartikel perak, nanopartikel emas memiliki beberapa keunggulan, yaitu dapat meningkatkan sensitifitas dan selektifitas biosensor. Hal ini dikarenakan AuNP mempunyai biokompatibilitas, sifat, optik, elektronik, produksi, dan modifikasi yang lebih sederhana. Melihat potensial terapeutik dari nanopartikel emas maka peneliti tertarik untuk mengetahui efektifitas anti onkogenik dan antikanker dalam bentuk sediaan nanopartikel emas terhadap penekanan ekspresi E6 dan E7 HPV sebagai pengobatan kanker serviks.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan konsep *Literature Review*. Penelitian dilakukan dengan melakukan pencarian di internet menggunakan mesin pencarian jurnal. Mesin pencarian jurnal yang digunakan pada penelitian ini meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci: (*Gold Nanoparticle*, *Cancer Cervix*, *E6*, *E7*, *HPV (Human Papillomavirus)*). Variabel yang digunakan pada pemilihan literatur meliputi beberapa kriteria inklusi yaitu : (1) Terbit dalam 10 tahun terakhir, (2) Bahasa yang digunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, (3) *Full text*, (4) Membahas nanopartikel emas dengan ekspresi E6/E7 HPV terhadap kanker serviks

Proses pencarian jurnal dilakukan dengan beberapa langkah yaitu identifikasi, skrining, dan eliminasi jurnal yang tidak sesuai terhadap kriteria inklusi. Dari proses identifikasi dan

skrining serta eliminasi yang dilakukan peneliti menggunakan 7 artikel yang dinilai relevan dengan topik yang dipilih dan sesuai dengan kriteria inklusi yang digunakan.

Analisis data yang digunakan dalam *literature review* ini menggunakan *Simplified Approach*. *Simplified Approach* merupakan metode analisis data dengan cara melakukan kompilasi dari setiap artikel yang didapat dengan menyederhanakan semua penelitian.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil yang didapatkan dari penelusuran e-resources google scholar sebanyak 218 artikel, PubMed NCBI sebanyak 12 artikel, dan ScienceDirect sebanyak 49 artikel. Dari total 279 artikel tersebut, dilakukan eksklusi terhadap beberapa artikel yang terduplicasi pada database yang berbeda. Setelah dilakukan *screening* terhadap judul dan abstrak, ditemukan sebanyak 7 artikel yang berkaitan dengan topik yang akan diteliti serta memenuhi kriteria inklusi. Hasil ketujuh artikel tersebut telah dirangkum pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Tinjauan Pustaka

No	Sumber	Metode	Hasil dan Pembahasan
1	Yim <i>et al.</i> , 2021	In vitro menggunakan kultur sel kanker serviks (HeLa) dan in vivo menggunakan model tikus xenograft tumor.	Hasil fluoresensi menunjukkan bahwa DOX-AuNP menunjukkan pola yang sama di dalam sel HeLa (fluoresensi merah) sebagai DOX murni. Dengan demikian, pembawa DOX-AuNP secara efisien mengirimkan DOX ke dalam sel HeLa.
2	Daduang <i>et al.</i> , 2015	In vitro menggunakan sel kanker serviks HeLa (HPV-18-positif) dan SiHa (HPV-16- positif)	Asam galat konsentrasi tinggi yang terkonjugasi dengan nanopartikel emas bersifat sitotoksik terhadap sel kanker tertentu tetapi aman untuk sel normal. Permukaan nanopartikel emas dapat meningkatkan aktivitas antikanker pada <i>HeLa cell line</i> dengan biokonjugasi spesifik.
3	Pan <i>et al.</i> , 2021	<i>Literature review</i>	Penggunaan nanopartikel emas pada kombinasi kemoterapi dan terapi gen dapat memerangi keganasan kanker serviks, karena dapat mengirimkan obat ganda yang menargetkan E6 dan E7.
4	Enguo Ju <i>et al.</i> , 2020	In vitro dengan sistem CRISPR/Cas9 untuk menyunting genom	Modifikasi sistem penghantaran CRISPR dengan perakitan nanopartikel emas (SpCas9-AuNCs) mampu memfasilitasi pengiriman SpCas9 ke dalam sel dan inti sel untuk mengatur fungsi pembelahan.

5	Ashique <i>et al.</i> , 2022	<i>Literature review</i>	Nanocarrier bermuatan obat antikanker memberikan penghantaran obat bertarget yang kuat dan terakumulasi ke sel kanker serviks yang sedang berkembang.
6	Singh <i>et al.</i> , 2018	<i>Literature review</i>	Nanopartikel emas dianggap sebagai alat potensial untuk diagnosis dan untuk aplikasi pengiriman obat.
7	Ghosh <i>et al.</i> , 2022	<i>Literature review</i>	Nanopartikel emas yang diformulasikan dari doxorubicin enkapsulasi hijau sintetis yang dilapisi dengan resveratrol telah terbukti menginduksi apoptosis pada garis sel HeLa dan CaSki.

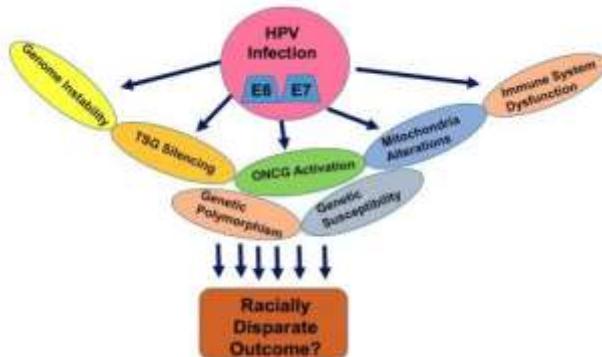
Pembahasan

Eriologi Kanker Serviks

Infeksi human papillomavirus (HPV) yang berkelanjutan dan persisten merupakan faktor etiologi utama perkembangan kanker serviks. Keganasan ini disebabkan oleh infeksi *high risk* HPV (tipe 16 dan 18) atau infeksi HPV persisten. HPV termasuk virus DNA yang beruntai ganda dengan ukuran genom sekitar 8 kb yang mengkode dua protein utama yaitu protein awal dan protein akhir. HPV akan melakukan abrasi pada sel-sel epitel serviks, terutama di daerah *squamocolumnar junction*. Selanjutnya virus tersebut akan menginduksi displasia serviks dan *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Sebagai respon infeksi, genom HPV akan menyandikan protein struktural, yaitu *early gene* (E1, E2, E4, E5, E6, E7) dan *late gene* (L1, L2). Ekspresi protein E6 dan E7 yang berlebihan berkaitan dalam proses onkogenesis. Protein E6 akan menghambat kerja P53 yang bertindak sebagai supresor tumor serta menginduksi ekspresi dan aktivasi telomerase sehingga kematian sel terhambat (apoptosis). Sementara itu, protein E7 akan mengikat protein retinoblastoma (pRb) sehingga mengganggu kontrol faktor transkripsi E2F. Protein ini juga akan mengikat p107 dan p130. Semuanya akan mengakibatkan penghambatan kematian sel dan menghilangkan respon sel terhadap kerusakan DNA. Sel dengan kerusakan DNA akan tetap bertahan dan berproliferasi sehingga berujung terhadap perkembangan sel kanker. Penularan *human papilloma virus* sering terjadi pada masa remaja dan masa dewasa awal, infeksi virus hpv bersifat asimptomatis. *International Agency for Research on Cancer* mengatakan dari 200 jenis HPV yang teridentifikasi, 12 diantaranya sebagai karsinogenik. HPV-16 menyumbang 50 persen dan HPV-18 menyumbang 10 persen dari kasus kanker serviks. Kanker serviks menjadi penyakit keganasan tertinggi setelah kanker payudara dan kolorektal pada wanita di seluruh dunia, dengan 569.000 kasus baru setiap tahunnya. Faktor risiko kanker serviks meliputi faktor perilaku dan faktor penyebab infeksi beberapa faktor risiko kanker serviks yaitu, usia hubungan seksual pertama, merokok, penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang, dan displasia serviks.

Patogenesis dan Patofisiologi Kanker Serviks

Kanker serviks muncul dari perkembangan progresif dari epitel serviks normal. Dalam infeksi virus hpv diklasifikasikan menjadi 3 berdasarkan derajat keganasannya yaitu, *Low Risk-HPV*, *Potential High Risk-HPV*, dan *High Risk-HPV*. LR-HPV tipe 6 dan 11 dapat menyebabkan kutil kelamin atau lesi hiperproliferatif jinak dan cenderung tidak berkembang menjadi ganas, sedangkan pada infeksi HR- HPV terutama HPV tipe 16 dan 18, merupakan penyebab utama terjadinya lesi pra-ganas dan ganas pada kanker serviks. Karsinoma serviks muncul dari epitel serviks normal yang berkembang melalui perkembangan progresif dari *cervical intraepithelial lesion* (CINS) dengan HR-HPV berperan sebagai penyebab utama perkembangan karsinoma serviks (gambar 1). Infeksi HR-HPV dalam epitel serviks normal menghasilkan genom inang yang dapat mengarah ke berbagai faktor penekanan tumor di satu sisi dan memicu tumor di sisi lain. Turunan HR-HPV ke dalam genom inang sel epitel serviks mendorong perkembangan neoplasma. Namun, tingkat keparahan nya tergantung subtipe spesifik dari HPV, dari 216 suptipe HPV telah ditemukan dan dikategorikan sebagai tipe risiko rendah, sedang, dan tinggi. Tipe HPV yang paling berbahaya adalah tipe 16 dan 18 yang merupakan promotor utama perkembangan neoplasma. Onkoprotein utama E5, E6, dan E7 adalah dikodekan oleh genom HPV yang menjadi pendorong utama onkogen pada epitel serviks normal.



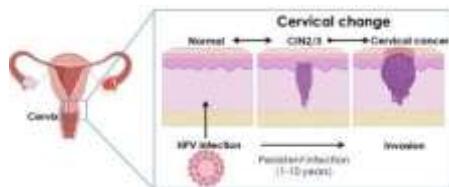
Gambar 1. patogenesis molekuler kanker serviks terkait HPV

Patofisiologi dari kanker serviks pada awalnya perkembangan dimulai dari terjadinya lesi neoplastik pada lapisan epitel serviks yang dimulai dari intraepitelial serviks (NIS)1, NIS 2, NIS 3, atau karsinoma in situ (KIS). Setelah itu menembus basalis dan kemudian berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif.

Patogenesis Infeksi HPV

Peradangan memiliki peran dalam inisiasi dan perkembangan kanker, hal ini telah diuraikan dalam beberapa penelitian. Banyak faktor yang telah diidentifikasi seperti faktor inflamasi utama, leukosit yang meninfiltat tumor, dan peradangan terkait kanker dengan imunitas adaptif. Namun, pada infeksi HPV kanker serviks peran peradangan sebagian besar belum ditemukan. Javid Sadri Nahand dkk, mengambarkan peran patogen eksosom asam mikro ribonukleat (miRNA) dalam peradangan yang dimediasi HPV. Eksosom memiliki peran dalam komunikasi antar sel dengan tugas nya melakukan transfer asam nukleat, protein, dan

lipid dari sel donor ke sel penerima. Fungsi eksosom pada kasus diatas juga terdapat pada sel yang terinfeksi HPV dengan survivin ekstraseluler sebagai salah satu eksekutor zat nya.



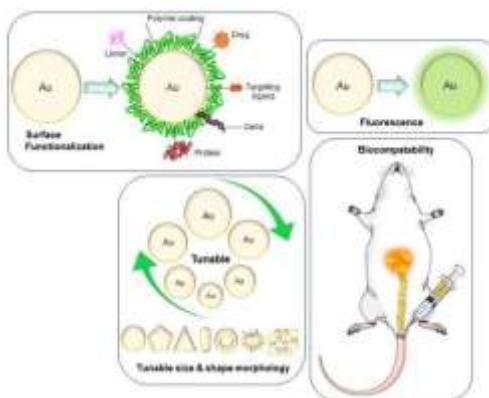
Gambar 2. Ilustrasi perubahan serviks karena infeksi HPV

Nanopartikel emas untuk terapi kanker serviks

Nanopartikel adalah partikel dengan ukuran yang sangat kecil antara 1-100 nanometer. Tujuan dari pembuatan nanopartikel ini adalah untuk memperluas daerah permukaan zat aktif sehingga mempermudah suatu obat untuk larut, meningkatkan bioavailabilitas, memodifikasi sistem penghantaran obat, meningkatkan stabilitas obat dan meningkatkan penyerapan. Kelebihan dari teknologi nanopartikel ini yaitu dapat menembus ruang antar sel yang dapat ditembus oleh partikel koloid. Baru-baru ini, telah dikembangkan penerapan nanoteknologi sebagai terapi pengobatan penyakit kanker, yaitu nanopartikel emas. Nanopartikel ini dianggap sebagai alat potensial untuk diagnosis berbagai jenis kanker dan penghantaran obat. Perangkat nano mampu menargetkan dan mengirimkan obat kemoterapi langsung pada lokasi tumor target tertentu. Nanopartikel emas merupakan salah satu yang paling banyak diselidiki dan dianggap sebagai radiosensitizer yang ideal untuk radioterapi. Hal ini dikarena nanopartikel emas memiliki daya penyerapan sinar-X yang tinggi dan sifat fisikokimia yang unik.

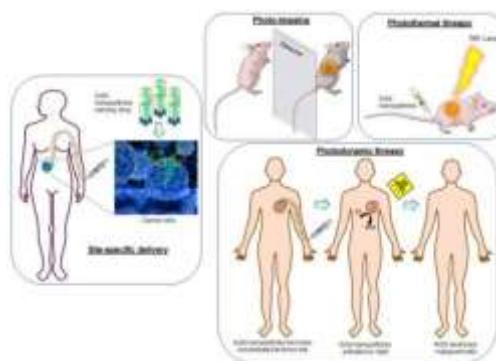
Berdasarkan hasil riset Akhtar *et al.* (2022) tentang studi antikanker menunjukkan bahwa pengobatan sel kanker dengan AuNP menurunkan jumlah sel kanker secara signifikan dibandingkan dengan sel kontrol.

Nanopartikel emas telah menarik perhatian para peneliti sebagai pembawa obat karena sifat SPR (Surface Plasmon Resonance) yang dimilikinya. AuNP dapat disiapkan dalam berbagai ukuran (1 hingga 150 nm), membuat distribusinya mudah dikendalikan. Kehadiran muatan negatif pada permukaan nanopartikel emas memudahkan fungsinya dengan menambahkan berbagai biomolekul seperti obat, ligan target, dan gen. Selain itu, biokompatibilitas dan sifat tidak beracun dari nanopartikel emas menjadikannya kandidat yang sangat baik untuk penggunaan obat. Sebagai contoh penelitian Chen dkk pada tahun 2007 menggunakan obat metotreksat (MTX), yang telah digunakan untuk mengobati kanker selama beberapa dekade, telah terbukti lebih sitotoksik terhadap sel kanker daripada obat yang dijual bebas bila dikombinasikan dengan nanopartikel emas.



Gambar 3. Sifat penting dari nanopartikel emas

Nanopartikel emas memiliki kelebihan yang mampu menawarkan biokompatibilitas yang sangat baik, modifikasi dan fungsionalisasi yang mudah, sintesis yang mudah, toksitas rendah, dan ukuran partikel yang dapat dikontrol dan sangat menguntungkan untuk pengiriman obat. Nanopartikel yang lebih kecil dengan cepat berdifusi dari pembuluh darah ke organ target, sementara nanopartikel yang lebih besar tetap berada di dekat pembuluh darah dan tidak menembus membran sel. Selanjutnya, AuNP dapat menembus pembuluh darah yang lemah dari tumor padat dan menumpuk di dalam tumor karena peningkatan permeabilitas dan efek retensi. Sifat rasio luas permukaan terhadap volume yang tinggi dan sifat kimia permukaan, multifungsi, sintesis yang mudah dan bersifat stabil menjadikan nanopartikel emas sebagai terapi yang sangat menjanjikan. Selain itu, sifat nanopartikel emas yang tidak beracun dan non-imunogenik serta permeabilitas dan efek retensi yang tinggi memberikan manfaat tambahan dengan memungkinkan penetrasi dan akumulasi obat yang mudah di lokasi tumor. Berbagai pendekatan inovatif dengan nanopartikel emas sedang dikembangkan.



Gambar 4. Pendekatan nanopartikel emas dalam diagnosis dan pengobatan kanker.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Yim dkk pada tahun 2021, mensintesis tautan anhidrida sitrakonik terkonjugasi antara AuNP yang homogen secara morfologis dan doktorubisin (DOX) (DOX-AuNP) sehingga dapat digunakan untuk diagnosis tumor menggunakan tomografi emisi positron (PET). DOX- AuNP menunjukkan pola yang sama di dalam sel HeLa (fluoresensi merah) sebagai DOX murni. Dengan demikian, pembawa DOX-

AuNP secara efisien mengirimkan DOX ke dalam sel HeLa. Studi ini memberikan informasi desain sistem penghantaran obat yang dikombinasikan dengan nanopartikel emas dapat melepaskan obat anti tumor DOX dan menargetkan pada situs tumor secara efektif. Hal ini dikarenakan meningkatnya sinyal pencitraan melalui daya tarik elektrostatik antara muatan positif dan negatif akibat fungsi AuNp.

Sintesis nanopartikel emas mengakibatkan peningkatan asam galic pada aktivitas antikanker pada sel kanker serviks. Hal ini dibuktikan Daduang (2015) pada penelitiannya dengan menggunakan metode klasik yang menghasilkan partikel berbentuk bola dengan diameter rata-rata sekitar 15 nm. Ukuran dan morfologi nanopartikel emas dianalisis dengan mikroskop elektron transmisi (TEM) menggunakan mikroskop elektron transmisi beresolusi tinggi. Sampel Nanopartikel emas yang sudah disiapkan dijatuhkan pada sel kanker serviks HeLa (HPV-18-positif), SiHa (HPV-16- positif), dan C33A (HPV- negatif). Asam galat konsentrasi tinggi yang terkonjugasi dengan nanopartikel emas bersifat sitotoksik terhadap sel kanker tertentu tetapi aman untuk sel normal. Permukaan AuNp dapat difungsikan secara biokonjugasi spesifik untuk meningkatkan aktivitas antikanker nanopartikel emas dalam *cell line* kanker serviks.

Pada studi Ghosh dkk. pada tahun 2022 silam, nanopartikel emas mampu sebagai kandidat penghantaran obat yang ditargetkan pada kanker serviks. Nanopartikel emas yang diformulasikan dari doxorubicin enkapsulasi hijau sintetis yang dilapisi dengan resveratrol telah terbukti menginduksi apoptosis pada garis sel HeLa dan CaSki, menunjukkan potensi penggunaannya dalam pengobatan kanker serviks. Selain itu, AuNP yang dirakit dari kompleks ion monomer (polyion complex-assembled-AuNP) berhasil mengirimkan *small interfering RNA* (siRNA) secara sistemik yang ditargetkan terhadap onkogen E6-HPV dan secara signifikan menghambat pertumbuhan subkutan sel HeLa *in vivo*. Dalam penelitian lain, nanopartikel emas quercetin ditemukan menghambat JAK2 sehingga menghambat proliferasi, migrasi dan invasi serta mempromosikan apoptosis dan autophagy pada sel kanker serviks.

Selain nanopartikel emas, perkembangan nanoteknologi lainnya sebagai diagnosis dan pengobatan juga terbukti oleh studi *Literature review* oleh Ashique *et al.* (2022) yang menyimpulkan partikel nano telah meningkatkan aktivitas obat antiinflamasi terkenal serta khasiat produk herbal yang diuji secara *in vitro* pada sel kanker serviks. Nanocarrier bermuatan obat anti kanker menyediakan target pengiriman obat yang efektif dan agregat untuk menargetkan sel kanker. Metode pemberian obat diklasifikasikan menurut metode pemberian yang dipilih (sistemik atau topikal) atau alat yang digunakan. Pengiriman menggunakan sistem vesikular (dendrimers, misel, liposom, mikro atau nanopartikel) disertai dengan modifikasi permukaan yang mempengaruhi pengiriman produk. Target pengiriman obat dapat dikembangkan, dioptimalkan, dan ditingkatkan menggunakan kimia, biologi, dan teknik. Karena struktur, komposisi, dan fleksibilitas nanocarrier yang unik, proses pengangkutan obat kemoterapi atau obat lain ke nanocarrier telah mendapat banyak perhatian.

Aktivitas Anti Onkogenik Nanopartikel Emas

Pada penerapannya nanopartikel emas pernah diuji bersama dengan 10 spesimen kanker serviks yang di konfirmasi positif HPV. Hasilnya dari 10 spesimen kanker serviks yang positif

HPV hanya dua yang positif dengan metode reaksi rantai polimerase, sedangkan ketika menggunakan teknik CARD terdapat 9 spesimen yang positif. Dalam uji tersebut penerapan nanopartikel emas sebagai pendekripsi virus terus dikembangkan. Penerapan nanopartikel emas dalam deteksi HPV dapat disajikan dalam berbagai bentuk, termasuk analisis fotolistrik, analisis fluoresensi, analisis elektrik dan kolorimetri dll.

Metode pengobatan kanker serviks yang telah dikembangkan salah satunya adalah vaksin. Vaksin ini dirancang untuk melindungi orang sehat agar tidak tertular HPV melalui penggunaan vaksin, namun bagi orang yang sudah terinfeksi HPV belum dapat dipastikan apakah pencegahan dengan vaksin dapat berperan dalam memberantas HPV yang ada. Banyak pengobatan seperti obat sitotoksik, antibiotik, imunomodulator, cryotherapy, dan terapi laser CO₂ menargetkan lesi jinak dan proliferatif. Selain itu, perawatan ini tidak efektif dan hanya dapat digunakan setelah luka terbentuk. Untuk mengatasi kekurangan ini, onkoprotein E6 dan E7 berbasis HPV, dua faktor penting yang dapat mendorong pertumbuhan abnormal epitel serviks sel, akhirnya menarik lebih banyak minat dalam terapi gen.

Terapi gen mengacu pada gangguan ekspresi gen E6/E7 dari HPV oleh sistem pengeditan genom. Gen yang tidak menggunakan sistem penghantaran gen tidak stabil dan tidak mampu menembus penghalang membran sel. Penggunaan nanopartikel emas pada kombinasi kemoterapi dan terapi gen dapat memerangi keganasan kanker serviks, karena dapat mengirimkan obat ganda yang menargetkan pada E6 dan E7. Terjadinya penekanan pada ekspresi protein E6 dan E7, mengakibatkan protein E6 tidak dapat menghambat kerja P53 sehingga gen P53 akan bereaksi sebagai supresor tumor dan menginduksi ekspresi dan aktivasi telomerase hingga terjadinya apoptosis. Pada waktu yang sama, Protein retinoblastoma (pRb) tidak akan berikatan dengan protein E7 sehingga faktor transkripsi akan berjalan sesuai fungsinya dan mencegah terjadinya perkembangan sel kanker.

Studi lain oleh Enguo Ju *et al.* (2020) dalam inaktivasi onkogen virus dengan pengiriman Protein Cas9 yang dikombinasi dengan nanopartikel emas, menunjukkan hasil intensitas fluoresensi hijau SpCas9-AuNCs yang jauh lebih pekat dibandingkan dengan SpCas9 saja. Hal ini membuktikan bahwa nanopartikel yang dirakit memang memfasilitasi proses penyerapan. Selain itu, dengan meningkatkan waktu inkubasi, lebih banyak SpCas9 terbentuk di nukleus dimana terjadi pembelahan DNA target yang dimediasi oleh endonuklease.

Ekspresi protein HPV18 E6 yang terdeteksi oleh Western blotting secara signifikan dihambat setelah pengobatan dengan SpCas9–AuNCs dan E6 sgRNA dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati, dan sel yang diobati dengan AuNCs, SpCas9–AuNCs, atau SpCas9 dan E6 sgRNA tanpa sistem penghantaran. Selain itu, pembentukan indel genomik juga menegaskan bahwa penurunan protein HPV18 E6 dalam sel Hela yang diobati dengan SpCas9–AuNCs dan E6 sgRNA disebabkan oleh knockout gen E6 selain knockdown.

Modifikasi sistem penghantaran CRISPR dengan perakitan nanopartikel emas (SpCas9–AuNCs) mampu memfasilitasi pengiriman SpCas9 ke dalam sel dan inti sel untuk mengatur fungsi pembelahan. SpCas9–AuNCs efektif melumpuhkan gen E6 onkogenik saat digunakan bersama dengan sgRNA HPV18 E6, yang memicu ekspresi protein penekan tumor p53 dan memulihkan fungsinya, menginduksi apoptosis sel kanker serviks.

D. KESIMPULAN

Kasus kanker serviks harus menjadi perhatian karena penyakit ini menimbulkan banyak kematian pada orang yang menderitanya. Terlebih lagi terjadi kesenjangan pelayanan dalam upaya pengobatan kanker serviks ini antara negara maju dan negara berkembang. Negara maju cenderung memiliki pelayanan dan fasilitas yang lebih baik dalam mengimplementasikan kasus kanker serviks di negaranya. Kanker serviks yang disebabkan oleh infeksi virus HPV menjadi golongan penyakit yang prevalensi nya tinggi di global. Penelitian ini bertujuan untuk menilai keefektivitasan nanopartikel emas sebagai antikanker terutama pada kanker serviks dengan ekspresi onkoprotein E6 atau E7. Keterbatasan penelitian yang membahas tentang nanopartikel emas terhadap kanker serviks juga menjadi alasan peneliti melakukan tinjauan literatur.

DAFTAR PUSTAKA

- Evriarti PR, Yasmon A. Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks. J Biotek Medisiana Indones. 2019;8(1):23–32.
- Kara OAMA. Proses terjadinya kanker. Pap Knowl Towar a Media Hist Doc [Internet]. 2014;7(2.1):1–6.
- Rerucha CM, Wheeler VL. Number 7 HPV Testing. (Am Fam Physi-Cian. Vol 97.; 2018. www.aafp.org/afp/https://familydoctor.org/condition/cervical-cancer/.
- Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. Front Microbiol. 2020;10. doi:10.3389/fmicb.2019.03116
- Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. Curr Probl Cancer. 2018;42(5):457-465. doi:10.1016/J.CURRPROBLCA.NCER.2018.06.003
- Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: A systematic review. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2018;19(2):319-324. doi:10.22034/APJCP.2018.19.2. 319
- Rapar EPL, Sambuaga MK, Durry MF. Onkogenesis, Morfologi, dan Modalitas Deteksi Dini Karsinoma Serviks. Medical Scope Journal. 2021;3(1):47.
- Agung Basoeki R, Mahmudah Noor M, Nursucayyo E, et al. LAPORAN KASUS Wanita 7 Orang Anak Dengan Kanker Serviks. Vol 2022.
- Gultom, D. A. Patogenitas Human Papillomavirus (HPV) dalam Onkogenesis Kanker Serviks dan Pengembangan Vaksin Pencegahannya. Jurnal Pro-Life. 2021.Vol 8, No 2.
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021;155(S1):28-44.

doi:10.1002/ijgo.13865

Lim ZZJ, Li JEJ, Ng CT, Yung LYL, Bay BH. Gold nanoparticles in cancer therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(8):983-990. doi:10.1038/aps.2011.82

Willian N, Pardi H, Kimia PP, et al. REVIEW BIOFABRICATION OF SILVER AND GOLD NANOPARTICLES USING PLANTS EXTRACT. *Jurnal Zarah.* 2021;9(1):42-53.

Fazrin EI, Naviardianti AI, Wyantuti S, Gaffar S, Hartati YW. Review: Sintesis Dan Karakterisasi Nanopartikel Emas (AuNP) Serta Konjugasi AuNP Dengan DNA Dalam Aplikasi Biosensor Elektrokimia. *PENDIPA Journal of Science Education.* 2020;4(2):21-39. doi:10.33369/pendipa.4.2.21-39

Doing a Literature Review in Health and Social Care A Practical Guide Second edition Helen Aveyard Doing a Literature Review in Health and Social Care A Practical Guide Second edition McGraw Hil / £17.99 170pp 97803352388590335238858 [Formula: see text]." *Nurse researcher* vol. 18,4 (2011): 45. doi:10.7748/nr.18.4.45.s2

Yim MS, Hwang YS, Bang JK, et al. Morphologically homogeneous, pH-responsive gold nanoparticles for non- invasive imaging of HeLa cancer. *Nanomedicine.* 2021;34. doi:10.1016/j.nano.2021.102394

Daduang J, Palasap A, Daduang S, Boonsiri P, Suwannalert P, Limpaiboon T. Gallic acid enhancement of gold nanoparticle anticancer activity in cervical cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015;16(1):169- 174. doi:10.7314/APJCP.2015.16.1.1 69

Pan L, Li B, Chen J, et al. Nanotechnology-Based Weapons to Combat Human Papillomavirus Infection Associated Diseases. *Front Chem.* 2021;9. doi:10.3389/fchem.2021.79872

7

Ju E, Li T, Ramos Da Silva S, Gao SJ. Gold Nanocluster- Mediated Efficient Delivery of Cas9 Protein through pH- Induced Assembly-Disassembly for Inactivation of Virus Oncogenes. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(38):34717-34724. doi:10.1021/acsami.9b12335

Ashique S, Upadhyay A, Kumar N, Chauhan S, Mishra N. Metabolic syndromes responsible for cervical cancer and advancement of nanocarriers for efficient targeted drug delivery- A review. *Advances in Cancer Biology - Metastasis.* 2022;4.

- Singh P, Pandit S, Mokkapati VRSS, Garg A, Ravikumar V, Mijakovic I. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7). doi:10.3390/ijms19071979
- Ghosh S, Jayaram P, Kabekkodu SP, Satyamoorthy K. Targeted drug delivery in cervical cancer: Current perspectives. *Eur J Pharmacol.* 2022;917. doi:10.1016/j.ejphar.2022.174751
- Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):166-174.
- Olusola P, Banerjee HN, Philley J V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells.* 2019;8(6). doi:10.3390/cells8060622
- Kesehatan K, Penanggulangan K, Nasional K. *KANKER SERVIKS*.
- de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13.
- Abdassah M. Nanopartikel dengan gelasi ionik. *J Farmaka.* 2017;15(1):45–52.
- Singh P, Pandit S, Mokkapati VRSS, Garg A, Ravikumar V, Mijakovic I. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7).
- Chen Y, Yang J, Fu S, Wu J. Gold nanoparticles as radiosensitizers in cancer radiotherapy. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:9407-9430. doi:10.2147/IJN.S272902
- Akhtar S, Asiri SM, Khan FA, et al. Formulation of gold nanoparticles with hibiscus and curcumin extracts induced anti- cancer activity. *Arabian Journal of Chemistry.* 2022;15(2).
- Chen Y.H., Tsai C.Y., Huang P.Y., Chang M.Y., Cheng P.C., Chou C.H., Chen D.H., Wang C.R., Shiau A.L., Wu C.L. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model. *Mol. Pharm.* 2007;4:713–722.
- Lopez-Chaves C, Soto-Alvaredo J, Montes-Bayon M, Bettmer J, Llopis J, Sanchez-Gonzalez C. Gold nanoparticles: Distribution, bioaccumulation and toxicity. In vitro and in vivo studies. *Nanomedicine.* 2018;14(1):1-12. doi:10.1016/j.nano.2017.08.011
- Yu Yi, Hyun Jin Kim, Peng Mi, Meng Zheng, Hiroyasu Takemoto, Kazuko Toh, Beob Soo Kim et al. Targeted systemic delivery of siRNA to cervical cancer model using cyclic RGD-installed unimer polyion complex-assembled gold nanoparticles, *Journal of Controlled Release*, Volume 244, Part B, 2016, Pages 247- 256, ISSN 0168-3659.

