



PAMERAN

LAPORAN PENELITIAN DASAR
TAHUN ANGGARAN 2003

11 APR 2005

**ANALISIS SEKUENS REGIO NS3 GENOM VIRUS HEPATITIS C
DARI PENDERITA INDONESIA DENGAN ATAU TANPA
Hepatocellular Carcinoma**

SELESAI

Oleh:

dr.Maria Inge Lusida,M.Kes.,Ph.D

dr. Soetjipto,MS.,Ph.D.

dr.Poernomo Boedi.,SpPD,KGE.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Proyek Pengkajian dan Penelitian Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

DIP Nomor : 005/XXIII/1/--/2003 Tanggal 1 Januari 2003

Kontrak Nomor : 21/P2IPT/DPPM/PID/III/2003

Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti, Depdiknas

Nomor Urut 2

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nopember, 2003



LAPORAN PENELITIAN DASAR
TAHUN ANGGARAN 2003

KK
KKA
616.362 302 7
Lus
a.

**ANALISIS SEKUENS REGIO NS3 GENOM VIRUS HEPATITIS C
DARI PENDERITA INDONESIA DENGAN ATAU TANPA
Hepatocellular Carcinoma**

Oleh:

dr. Maria Inge Lusida, M.Kes., Ph.D

dr. Soetjipto, MS., Ph.D.

dr. Poernomo Boedi., SpPD, KGE.



009204141



009204141

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Proyek Pengkajian dan Penelitian Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

DIP Nomor : 005/XXIII/1/--/2003 Tanggal 1 Januari 2003

Kontrak Nomor : 21/P2IPT/DPPM/PID/III/2003

Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti, Depdiknas

Nomor Urut 2

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nopember, 2003

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR
HASIL PENELITIAN DASAR

1. Judul Penelitian :
ANALISIS SEKUENS REGIO NS3 GENOM VIRUS HEPATITIS C DARI
PENDERITA INDONESIA DENGAN ATAU TANPA *HEPATOCELLULAR
CARCINOMA*
2. Ketua Peneliti
 - a. Nama Lengkap dan Gelar : Maria Inge Lusida, dr., MKes., Ph.D., SpMK.
 - b. Jenis Kelamin : Perempuan
 - c. Pangkat/ Golongan/ NIP : Penata Tk.I/ IIIId/ 131 569 394
 - d. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 - e. Fakultas/ Puslit/ Jurusan : Kedokteran
 - f. Univ./ Inst./ Akademi : Universitas Airlangga
 - g. Bidang Ilmu yang Diteliti : Biologi Molekuler Virus Hepatitis C
3. Jumlah Tim Peneliti : 3 (tiga) Orang
4. Lokasi Penelitian : Laboratorium Hepatitis , Tropical Disease
Center, Universitas Airlangga
5. Kerjasama dengan Institusi Lain : -
6. Masa Penelitian : 5 bulan
7. Biaya yang diperlukan : Rp. 15.000.000,-
(lima belas juta rupiah)

Surabaya, 27 Agustus 2003

Mengetahui
Dekan / Pusat Penelitian,

Ketua Peneliti,

Prof. Dr. H.M. S.Wiyadi, dr., Sp.THT
NIP. 130 325 828

Maria Inge Lusida, dr., Mkes., Ph.D.
NIP. 131 569 394

Menyetujui
Ketua Lembaga Penelitian Unair,

Prof. Dr. H. Sarmanu, MS.
NIP. 130 701 125

SUMMARY

SEQUENCE ANALYSIS OF THE NS3 REGIONS OF THE HEPATITIS C VIRUS GENOME OBTAINED FROM INDONESIAN PATIENTS WITH OR WITHOUT *HEPATOCELLULAR CARCINOMA*

Maria Inge Lusida,^{1,4} Soetjipto,^{2,4} and Poernomo Boedi S.^{3,4}

¹Departments of Microbiology, ²Biochemistry, and ³Internal Medicine, Faculty of Medicine/ Dr. Soetomo Hospital, and ⁴Tropical Disease Center, Airlangga University, Surabaya.

Hepatitis C virus (HCV) has been implicated to play an important role in the development of hepatocellular carcinoma (HCC). We previously reported that 64.7% of HCC patients in Surabaya were anti-HCV positive. In Japan, it was recently reported, there are 75% HCV associated HCC.

Nonstructural 3 (NS3) protein was reported to have transforming activity, possibly through differential interaction with the p53 tumor suppressor in a sequence dependent manner of NS3. In this study we aimed to find the possible correlation between HCC and the sequence variability of HCV, at N-terminal portion of NS3, obtained from patients with or without HCC. We hope this study may help us understand the molecular mechanism(s) that underlies the pathogenicity of HCV associated HCC.

Patients and Methods: A total of 16 sera positive for HCV-RNA (HCV-1b subtype) and negative for HBsAg were analyzed; 7 sera were obtained from HCC patients and remaining 9 from Non-HCC patients. HCV RNA was extracted from the sera and RT-PCR was performed to amplify an N-terminal portion of NS3 (aa 1027-1206). The amplicons were directly sequenced in both directions and compared with a reported sequence (HCV-J)

Results: When compared to the HCV-J strain, no significant difference was observed in the partial NS3 sequences between HCC and Non-HCC patients. Based on secondary structure of an N-terminal portion of NS3 (aa 1 – 180), HCV isolates were

classified into types A, B and intermediate. Our results showed that 4 (57.1%) of 7 isolates obtained from patients with HCC and 7 (77.8%) of 9 isolates from patients without HCC were classified into group B, whereas 3 (42.9%) of 7 isolates from patients with HCC and 2 (22.2%) of 9 isolates from patients without HCC were classified into group A. This result is not in agreement with previous result from Japan, which type B isolates was significantly higher in the HCC patients group. We suggest further studies which cover wider geographic regions with more samples as well as prospective follow up studies to elucidate these issues.

RINGKASAN

ANALISIS SEKUENS REGIO NS3 GENOM VIRUS HEPATITIS C DARI PENDERITA INDONESIA DENGAN ATAU TANPA *HEPATOCELLULAR CARCINOMA*

Maria Inge Lusida,^{1,4} Soetjipto,^{2,4} and Poernomo Boedi S.^{3,4}

(2003, 24 halaman)

Virus hepatitis C (HCV) mempunyai peranan penting di dalam perkembangan hepatocellular carcinoma (HCC). Dalam laporan kami terdahulu, terdapat 64.7% pasien HCC di Surabaya adalah anti-HCV positif. Di Jepang, laporan terakhir terdapat 75% HCC yang berhubungan dengan HCV.

Nonstructural protein 3 (NS3) dilaporkan mempunyai aktifitas transformasi, kemungkinan besar melalui interaksi dengan supresor tumor p53 dengan cara yang berhubungan dengan sekuens NS3. Dalam penelitian ini, kami bermaksud mengetahui kemungkinan hubungan antara HCC dan variabilitas sekuens HCV, pada bagian N-terminal dari NS3, yang diambil dari penderita dengan atau tanpa HCC. Kami berharap penelitian ini bisa membantu kita dalam memahami mekanisme molekuler yang mendasari patogenesis HCC yang berhubungan dengan HCV.

Bahan dan Cara: sejumlah 16 sera dengan HCV RNA positif, subtype 1b, dan negatif untuk HbsAg dianalisa; 7 sera dari pasien HCC dan 9 sisanya dari pasien non-HCC. HCV RNA diekstraksi dari sera dan dilakukan RT-PCR untuk memperbanyak bagian N-terminal dari NS3 (aa 1027 – 1206). Amplicon ini di-sekuensing dari kedua arah dan diperbandingkan dengan sekuens yang telah dilaporkan (HCV-J).

Hasil: Bila dibandingkan dengan strain HCV-J, tidak terlihat perbedaan yang signifikan antara sekuens partial NS3 pasien HCC dan non-HCC. Berdasarkan struktur sekunder NS3 bagian N-terminal (aa 1 – 180), isolat HCV diklasifikasikan dalam tipe A, B dan *intermediate*. Hasil kami menunjukkan, bahwa 4 (57,1%) dari 7 isolat dari penderita dengan

HCC dan 7 (77,8%) dari 9 isolat dari penderita tanpa HCC diklasifikasikan dalam kelompok B, sedangkan 3 (42,9%) dari 7 isolat dari penderita dengan HCC dan 2 (22,2%) dari 9 isolat dari penderita tanpa HCC diklasifikasikan dalam kelompok A. Hasil ini tak sesuai dengan hasil dari penelitian sebelumnya dari Jepang, yang mana isolat tipe B secara signifikan lebih banyak didapatkan pada kelompok pasien HCC. Kami sarankan penelitian lebih lanjut yang mencakup daerah geografis yang lebih luas, dengan sampel yang lebih banyak, dan juga studi lebih lanjut, yang prospektif untuk membuktikan isu di atas.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Pengasih, atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penelitian yang dibiayai melalui IPD tahun 2003, dengan judul: "ANALISIS SEKUENS REGIO NS3 GENOM VIRUS HEPATITIS C DARI PENDERITA INDONESIA DENGAN ATAU TANPA *HEPATOCELLULAR CARCINOMA*" ini dapat diselesaikan..

Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. med. Puruhito, dr. selaku Rektor Unair, dan Prof. Dr. H. Sarmanu, drh., MS. selaku Ketua Lembaga Penelitian Unair, serta rekan-rekan yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat sebagai tambahan informasi ilmiah dalam pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya, dan khususnya penelitian hepatitis C.

Tim peneliti

Maria Inge Lusida, dr., Mkes., Ph.D., SpMK.,

Prof. Soetjipto, dr., MS., PhD.,

Poernomo Boedi S.,dr, SpPD- KGEH

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	ii
SUMMARY	iii
RINGKASAN	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL DAN DAFTAR GAMBAR	ix
 BAB 1. PENDAHULUAN	 1
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1. Struktur Virus Hepatitis C	3
2.2. Heterogenitas HCV dan genotipe	3
2.3. Epidemiologi Hepatitis C	4
2.3.1. Cara Transmisi	4
2.3.2. Distribusi Geografis	5
2.4. Gambaran Klinis dan Perjalanan Penyakit	5
Hepatitis C akut	5
Hepatitis C khronik	6
Hepatocellular carcinoma :	6
BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	8
BAB 4. METODE PENELITIAN	9
BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN	13
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN	16
DAFTAR PUSTAKA	17
LAMPIRAN	20

DAFTAR TABEL DAN DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Tabel 1. Perbedaan antara struktur sekunder dari NS3 bagian amino terminal dan terjadinya hepatoma.....	20
Gambar 1. Organisasi dan komponen-komponen fungsional dari genom virus hepatitis C	21
Gambar 2. Prevalensi geografis anti-HCV pada donor darah	21
Gambar 3. Distribusi genotipe dan sub tipe HCV di berbagai bagian di dunia..	22
Gambar 4. Perjalanan penyakit infeksi HCV	22
Gambar 5. <i>Sequence alignment</i> NS3 ₁₀₂₇₋₁₂₀₆ (aa 1-180) dari pasien dengan HCC dan yang bukan HCC.....	23
Gambar 6. Representasi skematik dari struktur sekunder NS3 ₁₀₂₇₋₁₂₀₆	24