

## Heterogenitas pada Struktur Genotipe Hepatitis C Virus

Donna Mesina Rosadini Pasaribu

Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana  
Alamat Korespondensi Jl.Arjuna Utara No.6 Jakarta Barat 11510  
mesinapasaribu@yahoo.co.id

### Abstrak

Hepatitis C merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus hepatitis C (HCV), famili *Flaviviridae*, genom *Ribo Nuclead Acid* (RNA), berutas tunggal, polaritas positif. Hidup dan bereplikasi di dalam sel hapatosit. Stuktur genom HCV terdiri atas satu ORF (open reading frame) yang memberi kode pada polipeptida komponen struktural, terdiri atas nukleokapsid (inti C), protein selubung atau *envelope* (E1 dan E2), serta bagian non struktural dibagi menjadi NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, dan NS5b. Bagian genom HCV yang paling stabil adalah nukleokapsid atau protein inti (core), dan dipakai untuk deteksi antibodi dalam serum pasien. Protein *envelope* E2 merupakan bagian HCV yang sangat heterogen, dan yang paling tinggi variabilitasnya sehingga disebut *hipervariabel region 1* (HVR 1). Berdasarkan struktur genom HCV yang heterogen tersebut penggolongn HVC berdasarkan genotip, subtype dan kuasispesies. Penelitian sekuens genom HCV membuktikan bahwa keragaman kuasispesies pada HCV memunyai korelasi yang kuat dengan kemampuan progresivitas dan kronisitas virus terhadap hospes. Selama proses replikasi virus, menutup fungsi normal hepatosit atau membuat lebih banyak lagi hepatosit yang terinfeksi. Tingkat penularan yang tinggi terjadi pada pasien dengan riwayat sebagai pengguna narkoba jarum suntik (53%), dan janin akan tertular dari ibu pengidap HCV (25%).

**Kata Kunci:** HCV, *Flaviridae*, Hepatosit, Quasispesies, *Hypervariabel Region 1*.

### Abstract

*Hepatitis C is a disease caused by the hepatitis C virus (HCV), family Flaviviridae, genome Ribo Nuclead Acid (RNA), single-strand, positive polarity. Live and replicate inside hepatocyte cells. Structure of the genome of HCV consists of ORF (open reading frame) that encodes the polypeptide structural components, consisting of nucleocapsid (core C), protein sheath or envelope (E1 and E2), as well as parts of non structurally divided into NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a and NS5B. HCV genome is part of the most stable nucleocapsid or core protein and used for the detection of antibodies in the serum of patients. E2 envelope protein of HCV is part of a very heterogeneous, and the most high variability so-called hypervariabel region 1 (HVR 1). Based on the structure of the heterogeneous HCV genome. HVC classified by genotype, subtype and quasispecies. Research proved that the HCV genome sequences in the HCV quasispecies diversity has a strong correlation with the progression and chronicity of the virus to the host. During the process of viral replication closes normal hepatocyte function or make more of an infected hepatocytes. The transmission rate is higher in patients with history of injecting drug users (53%) and fetus can be infected from mothers with HCV (25%).*

**Keywords:** HCV, *Flaviviridae*, Hepatocytes, Quasispecies, *Hypervariable Region 1*.

## Pendahuluan

Hepatitis C merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus hepatitis C (HCV), yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1989. Sebelumnya, HCV diketahui sebagai penyebab kasus-kasus hepatitis non-A dan non-B pasca-transfusi. Saat ini diperkirakan sekitar 500 juta penduduk dunia tiap tahunnya terinfeksi HCV, dengan 8.000-10.000 kematian akibat hepatitis kronik. Umumnya kira-kira 85% infeksi HCV akut akan berlanjut menjadi hepatitis kronik dan sekilas 20% akan berakhir dengan sirosis hati dan karsinoma hati.<sup>1,2</sup> Jika masuk ke dalam darah maka HCV akan segera mencari sel hati (hepatosit) dan kemungkinan sel limfosit B. Virus hanya berkembang biak hanya dalam sel hati.

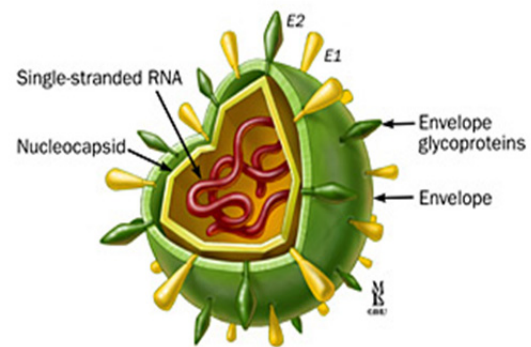
Manifestasi klinis HCV diketahui mulai dari hepatitis akut, fulminan, kronis yang dapat berkembang menjadi sirosis atau kanker hati. Terjadinya kerusakan sel hepatosit akibat infeksi HCV disebabkan adanya respons imun yang saling berinteraksi dan kompleks. Respons imun yang berperan adalah respons imun non-spesifik (sel natural killer) dan respons imun spesifik humoral dan seluler. Kemampuan virus berperan penting dalam terjadinya kronisitas infeksi HCV kronik, di antaranya karena virus mempunyai mekanisme *mutant escape* sehingga dapat lolos dari pengenalan sistem imun. Penelitian yang menganalisis sekuens genom HCV membuktikan bahwa keragaman kuasispesies pada HCV mempunyai korelasi yang kuat dengan kemampuan progresivitas dan kronisitas virus terhadap hospes.<sup>2</sup>

Penularan terjadi secara parental, melalui transfusi darah atau produk darah, dan jarum suntik. Sampai saat ini tingkat penularan yang paling tinggi terjadi pada pasien dengan riwayat sebagai pengguna narkoba jarum suntik (53%) dan secara parental dimana janin tertular dari ibu pengidap HCV (25%).<sup>3</sup>

Dalam tinjauan pustaka ini, penulis mencoba untuk memberikan informasi bagaimana struktur genom HCV, cara virus bereplikasi dan keragaman variabilitas sub tipe mutan yang dihasilkan pada saat replikasi, sehingga HCV mempunyai keragaman heterogenitas yang tinggi.

## Struktur Genom HCV

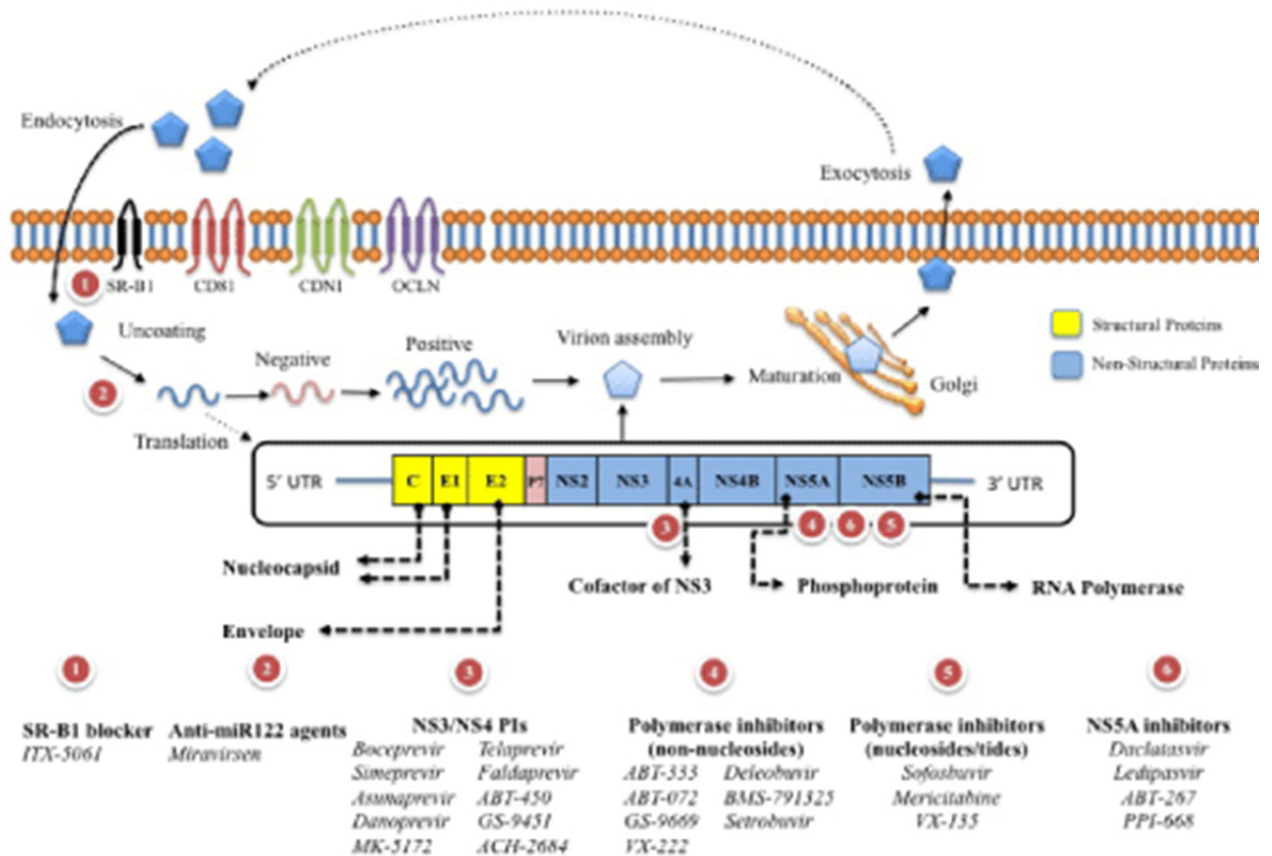
Virus hepatitis C termasuk dalam famili *Flaviviridae* dengan genom *Ribo Nuclead Acid* (RNA) berutas tunggal (*single strand*), polaritas positif. Virion HCV memiliki diameter 30-60 nm, dan panjang genom berkisar 10 kb, terdiri atas 3.011-3.033 asam amino dengan 9.030-9.099 nukleotida. Virus mempunyai *envelope* yang terdiri atas glikoprotein dan lipid.



**Gambar 1. Struktur Virion HCV.<sup>3</sup>**

Struktur genom HCV terdiri atas satu *ORF* (*open reading frame*) yang memberi kode pada polipeptida komponen struktural, yang terdiri atas nukleokapsid (inti C), protein selubung atau envelope (E1 dan E2), serta bagian non-struktural dibagi menjadi NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, dan NS5b, pada kedua ujung terdapat area *noncoding* (NC) yang pendek yaitu daerah 5' dan 3' terminal (gambar 2). Area 5' NC dan 3' NC terminal merupakan bagian komponen HCV yang sangat stabil serta berperan pada replikasi RNA dan translasi RNA. Oleh karena itu sekuens nukleotida di daerah ini digunakan untuk mendeteksi HCV pada pemeriksaan molekuler dengan PCR (*poly chains reaction*).<sup>4,5,6</sup>

Bagian genom HCV yang paling stabil adalah nukleokapsid atau protein inti (*core*) dan dipakai untuk deteksi antibodi dalam serum pasien. Protein *envelope* merupakan bagian HCV yang sangat heterogen, dan yang paling tinggi variabilitasnya adalah pada E2 dekat E1, sehingga ini disebut *hypervariabel region 1* (HVR 1). Berdasarkan struktur genom HCV yang heterogen tersebut telah dibuat penggolongan virus berdasarkan genotip, sub tipe, dan kuasispesies.<sup>4</sup>



Gambar 2. Genom Virus Hepatitis C<sup>4</sup>

### Struktur Protein HCV

Protein Non-struktural (NS) terdiri atas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, dan NS5B, berperan dalam replikasi virus, dimana Protein NS2 mempunyai aktivitas protease, sedangkan NS3 mempunyai dua aktivitas sebagai serin protease dan NTP-ase atau helikase. Protein NS4A berperan sebagai ko-faktor serin protease NS3, dan NS4B belum diketahui fungsinya. NS5A merupakan fosfoprotein yang fungsinya belum diketahui secara jelas, tetapi protein ini bersifat hidrofilik, dan sangat sensitif terhadap interferon. NS5B mempunyai peranan dalam aktivitas RNA dependen RNA polimerase.<sup>4-6</sup>

Sintesis protein dalam proses replikasi virion dimulai ketika mekanisme kerja RNA helikase mengikat untai RNA pada ujung 3', ATP akan terikat pada sisi aktif enzim tersebut dan dihidrolisis oleh RNA helikase menjadi ADP dan fosfat organik. Energi yang dilepaskan oleh RNA helikase untuk membuka ikatan hidrogen pada dupleks RNA, kemudian enzim akan bergerak sepanjang arah 3'-5' dalam memisahkan kedua untai RNA, dan memulai proses translasi untuk membentuk poliprotein lalu memutus interaksi RNA dengan protein, demikian seterusnya berulang sampai protein-protein yang dibutuhkan membentuk komponen struktural virus.

**Tabel 1. Protein Non-Struktural dan Fungsi Protein pada Proses Replikasi HCV<sup>4</sup>**

<i>Site Protein</i>	<i>Fungsi dalam Replikasi</i>
5'NTR	<i>Internal ribosomal entry site, modulation of viral transcription</i>
C (Core)	<i>Nuclear localization signals DNA-binding motif Phosphorylation site Hydrophilic domains containing immunogenic epitopes Membrane associated nucleocapsid phosphoprotein binds RNA Transcriptional transactivator</i>
E1 (Envelope)	<i>Envelope glicoprotein</i>
E2/NS1 (Non-Structural 1)	<i>Envelope glicoprotein Translocation signal to endoplasmic reticulum</i>
NS2	<i>Zinc dependent metaloprotease</i>
NS3	<i>Chymotrypsin-like serine protease Helicase</i>
NS4A	<i>Involved in polyprotein processing at NS4B/5A cleave site</i>
NS4B	<i>Unknown</i>
NS5A	<i>Unknown</i>
NS5B	<i>RNA-dependent RNA polimerase</i>

### **Replikasi Virion HCV di dalam Sel Hepatosit**

Virion dapat bereplikasi di dalam sel target apabila terjadi ikatan antara virus dengan protein target sel. Mekanisme replikasi HCV dimulai pada saat virion hepatitis C mengikat permukaan protein reseptor yang spesifik, yaitu protein tetraspanin CD81 sel hepatosit, pada keadaan low density lipoprotein reseptor (LDLR), sehingga virion endositosis ke dalam sel target.<sup>4,5</sup> Reseptor ini belum teridentifikasi secara jelas, namun protein permukaan CD81 adalah suatu HCV *binding protein* yang memainkan peranan dalam masuknya virus. Salah satu protein khusus virus yang dikenal sebagai protein E2 menempel pada *receptor site* di bagian luar hepatosit.<sup>4</sup>

Setelah protein inti dari virus menembus dinding sel dengan suatu proses kimiawi, dimana selaput lemak bergabung dengan dinding sel dan selanjutnya dinding sel akan melingkupi dan menelan virus serta membawanya ke dalam hepatosit. Di dalam hepatosit, selaput virus (nukleokapsid) melarut dalam sitoplasma dan keluarlah RNA virus (*virus uncoating*) yang selanjutnya mengambil alih peran bagian dari ribosom hepatosit dalam membuat bahan-bahan untuk proses replikasi. Virus dapat membuat sel hati memerlakukan

RNA virus seperti miliknya sendiri. Selama proses ini virus menutup fungsi normal hepatosit atau membuat lebih banyak lagi hepatosit yang terinfeksi, kemudian membajak mekanisme sintesis protein hepatosit dalam memproduksi protein yang dibutuhkannya.<sup>6,7</sup>

Kemudian RNA virus dipergunakan sebagai cetakan (*template*) untuk memproduksi masal poliprotein (proses translasi). Poliprotein dipecah dalam unit-unit protein yang lebih kecil. Ada dua jenis protein yang dihasilkan yaitu protein struktural dan regulatori. Protein regulatori memulai sintesis copy virus RNA asli. Selanjutnya RNA virus mengopi dirinya sendiri dalam jumlah besar (miliaran kali) untuk menghasilkan bahan dalam membentuk virion baru. Hasil copy RNA orisinil dinamai RNA negative strand dan bertindak sebagai cetakan (*template*) untuk memproduksi RNA positif strand dalam jumlah banyak yang merupakan copy identik materi genetik virus.<sup>5-7</sup>

Proses copi genom berlangsung terus dan memberikan kesempatan terjadinya mutasi genetik yang menghasilkan RNA untuk strain baru virus dan subtype virus hepatitis C. Setiap copy virus baru akan berinteraksi dengan protein struktural, kemudian akan membentuk nukleokapsid dan inti, lalu protein amplop akan melapisi inti virus baru. Virion kemudian dikeluarkan dari dalam hepatosit menuju ke pembuluh darah menembus membran sel.

Patogenesis dari infeksi virus hepatitis bergantung pada jenis virus, jumlah virus dan faktor dari host.<sup>4,6</sup>

### Genotipe, Subtipe, dan Kuasispesies

Genotipe dan Subtipe HCV diperlukan untuk melihat penyebaran geografis, epidemiologi, dan membuktikan adanya hubungan antara geografis dengan filogenetik. Adapun variabel pembeda pada komponen struktur virus, ditentukan berdasarkan bagian genom yang *hypervariabel region*, sedangkan untuk membedakan dengan virus tertentu dilihat dari struktur yang *conserved region*.<sup>4,8</sup>

Seperti yang dijelaskan dalam tahapan sintesis virion baru, replikasi HCV bereplikasi melalui *RNA-dependent RNA polimerase* yang akan menghasilkan salinan RNA virus tanpa mekanisme *proof-reading* (mekanisme yang akan menghancurkan salinan nukleotida yang tidak persis sama dengan aslinya). Kondisi ini akan menyebabkan timbulnya banyak salinan-salinan RNA HCV yang sedikit berbeda, tetapi masih berhubungan satu sama lain pada pasien yang disebut *kuasispesies*.<sup>4,7,8</sup>

Kuasispesies merupakan heterogenitas populasi HCV pada seseorang yang terinfeksi, hal ini terjadi akibat sifat HCV yang mudah mengalami mutasi. Peristiwa kuasispesies merupakan mekanisme HCV untuk meloloskan diri dari sistem imun atau limposit T sitolitik seseorang, sehingga infeksi HCV dapat bersifat persisten dan berkembang menjadi hepatitis kronik. Kuasispesies atau terbentuknya varian-varian baru, dimana terbentuk homologi baru lebih dari 60%, akibat mutasi pada virus sehingga virus tidak dikenali atau *escape* dari mekanisme sistem imun limposit T sitotoksik seseorang, sehingga infeksi HCV dapat bersifat persisten dan berkembang menjadi hepatitis kronik.<sup>7-9</sup>

Karakter HCV yang paling penting adalah adanya variasi sekuens nukleotida. Telah diidentifikasi enam genotipe HCV dengan beberapa subtipe yang diberi kode dengan huruf. Lebih dari 50 subtipe sudah ditemukan, genotipe yang terbanyak adalah 1a, 1b, 2a, 2b. Genotipe 1, 2, 3, dengan subtipe masing-masing merupakan genotipe yang tersebar di seluruh dunia, sedangkan genotipe 4, 5 di Afrika dan 6 terutama di Asia. Genotipe 3a lebih banyak terjadi pada pemakaian obat terlarang intravena.<sup>8,10</sup>

Genotipe tidak menentukan seberapa parah atau seberapa cepat perkembangan infeksi hepatitis C, tetapi genotipe tertentu mungkin tidak merespons pengobatan dengan baik. Genotipe tidak akan berubah selama infeksi sehingga tidak perlu pemeriksaan ulang terhadap genotipe.

Sampai saat ini deteksi virus secara uji serologi dengan sensitivitas yang cukup tinggi dilakukan dengan mendeteksi antibodi terhadap beberapa komponen protein nonstruktural NS4 atau NS5 setelah 10 - 16 minggu terinfeksi HCV dengan sensitivitas 70 - 80%. Untuk mengetahui sebaran variasi dan keragaman genotipe HCV pada suatu wilayah / negara dapat dilakukan dengan deteksi molekuler. Pemeriksaan laboratorium secara molekuler merupakan pemeriksaan *gold standard*, dimana dapat mendeteksi RNA virus, mulai 1 - 3 minggu masa infeksi. Hasil deteksi terhadap protein E2 dan E1, yang merupakan *hyper variabel region 1* (HVR 1), dapat menggambarkan variabilitas HCV pada suatu wilayah.

### Daftar Pustaka

1. Sulaiman A, Julitasari, Sie A, Rustam M, Melani W, Corwin A, dkk. Prevalence of hepatitis B and C in healthy Indonesian blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89:167-70.
2. Damardjati Ferry, Hanifah Oswari. Hepatitis C pada Thalassemia mayor: pengaruh Iron overload pada perjalanan penyakit. *Sari Pediatri.* Vol. 5, No. 1 Juni 2003: 16-20.
3. Viral Hepatitis C: Introduction. [www.Jhmicall.org](http://www.Jhmicall.org) diunduh jumat, 17 Juni 2016
4. Kaushal B Shah, Porus S Shah, Urvi D Gandhi, and Siraj S Dawd. Hepatitis C virus: Molecular pathways and treatment. department of internal medicine, section of infectious diseases and travel medicine, east carolina university, Brody School of Medicine, NC, USA. 2015: 120-155.
5. Michael Houghton. Hepatitis C viruses, field virology. 3rd ed. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia. 1996.
6. Ali N, Siddiqui A. Interaction of polypyrimidine tract-binding protein with the 5' noncoding region of the hepatitis C virus RNA genome and its functional

- requirement in internal initiation of translation. *J Virol.*1995;69:6367–6375.
7. Murray, Patrick R, Ken S. Hepatitis viruses, in medical microbiology. 4th ed. Mosby, St. Louis USA. 2000: 325p
  8. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*2000; 20:1-16.
  9. Choo SH, So HS, Cho JM, Ryu WS. Association of hepatitis C virus particles with immunoglobulin: a mechanism for persistent infection. *J Gen Virol.* 1995;76(Pt 9):2337–2341.
  10. Centers for Disease Control and Prevention. surveillance for acute viral hepatitis-united states,2007. *MMWR* 2009;58:h.1-30