

Kemiripan Sekuen *Mouse Mammary Tumor Virus* dengan *Human Mammary Tumor Virus* pada Kanker Payudara

Shintia Christina*, Puspita Eka Wuyung**

*Staf pengajar Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana

**Staf pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Alamat Korespondensi Jl.Arjuna Utara No.6 Jakarta Barat 11510

Abstrak

Angka kejadian kanker payudara manusia bervariasi di seluruh dunia, di mana kejadian di Asia lebih rendah dibandingkan negara Barat. Jenis mencit yang berbeda di kedua belahan dunia diduga berhubungan dengan terjadinya kanker payudara manusia, di mana jenis *M.domesticus* sebagai pembawa utama virus lebih banyak terdapat di negara Barat sejalan dengan tingginya kejadian kanker payudara manusia di Barat.

Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV) adalah retrovirus tipe B yang menyebabkan terjadinya kanker payudara pada mencit. MMTV mempunyai genom yang terdiri dari *Long Terminal Repeat* (LTR), Pol, Gag, Pro dan Env. MMTV mempunyai kemampuan tumorigenesis melalui insersi mutagenesis dan dapat mempengaruhi gen yang dekat dengan terjadinya insersi. Transmisi virus ini terjadi melalui dua jalur yaitu endogen dan eksogen, jalur endogen melalui *germline* sedangkan jalur eksogen melalui air susu.

Beberapa penelitian membuktikan adanya kesamaan *sequence* pada Env dan LTR MMTV dengan kanker payudara manusia, sehingga diduga adanya kaitan antara MMTV dengan kanker payudara manusia. Keberadaan MMTV dengan laju progresifitas penyakit ternyata juga ditemukan sejalan, di mana semakin tinggi derajat keganasan suatu tumor jumlah *sequence* MMTV juga meningkat. Akan tetapi sampai saat ini belum diketahui bagaimana MMTV dapat menginfeksi manusia, sehingga perannya sebagai penyebab kanker payudara manusia belum dapat dipastikan.

Kata kunci : MMTV, kanker payudara

Abstract

Human breast cancer incidence varied around the world, where the incidence in Asia is lower than Western. Different types of mice in both parts of the world suggestive associated with the incidence of human breast cancer, in which M.domesticus the main carrier of virus more widely available in western.

Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV) is a type B retrovirus that causes breast cancer in mice. MMTV has a genome consisting of Long Terminal Repeat (LTR), Pol, Gag, Pro, and Env. MMTV has the ability to tumorigenesis by insertion mutagenesis and may affect genes that are close to the insertion. Transmission of this virus occurs through two channels, namely endogenous and exogenous. Endogenous pathways through the germline, while the exogenous pathway the milk.

Several studies have shown the existence of sequence similarity in Env and MMTV LTR by human breast cancer, so that suspected a link between MMTV in human breast cancer. The presence of MMTV in the rate of progression of disease was also found in line, where the higher the degree of malignancy of a tumor also increased the number of MMTV sequences. However, until now we do not know how the MMTV can infect humans, so its role as a cause of human breast cancer is uncertain.

Key words : MMTV, breast cancer

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker kedua tersering pada wanita setelah kanker leher rahim di Indonesia. Di Indonesia, berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Indonesia tahun 2006, kejadian kanker payudara sebesar 14,28%, menduduki urutan kedua setelah kanker leher rahim sebesar 16,01%. Sedangkan di Amerika Serikat, berdasarkan data dari *American Cancer Association* kanker payudara menempati urutan pertama kanker pada tahun 2009 sebesar 27%.

Penyebab kanker payudara pada mencit adalah MMTV (*Mouse Mammary Tumor Virus*), pertama kali ditemukan oleh Bittner.¹⁻⁵ Pada penelitiannya, didapatkan insidensi tumor payudara dari anak mencit yang lahir dari *high cancer mouse line* sebesar >80%, hal ini diduga karena adanya agen dari susu mencit yang berperan dalam terjadinya kanker payudara. Kemudian ditemukan bahwa agen tersebut adalah virus, dikenal sebagai MMTV.^{1,2}

MMTV adalah retrovirus tipe B, merupakan virus *Ribonucleic Acid* (RNA). Di dalam sel yang diinfeksi, RNA akan diubah menjadi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dengan bantuan enzim *reverse transcriptase*, kopi DNA akan diinsersikan ke dalam DNA sel yang terinfeksi. Gen dari sel yang terinfeksi akan mengalami mutasi dan menimbulkan terjadinya tumor.^{3,6}

Tumor payudara pada mencit dapat terjadi spontan, gambaran histologi diklasifikasikan ke dalam Dunn tipe A (mikroasinar), B (duktal) dan C. Tipe A dan B terjadi pada 90% tumor payudara spontan pada mencit. Payudara mencit mempunyai kesamaan dengan manusia, yaitu mempunyai sel epitel yang mirip, menghasilkan susu dan tempat terjadinya kanker payudara, berbeda dalam hal jumlah dan unit fungsional kelenjar payudara.¹

Tahun 1997, Pogo dan Holland memperlihatkan adanya kesamaan sekuen DNA MMTV sebanyak 660 bp dari 38% sampel kanker payudara manusia. Sebanyak 98% sekuen tersebut sama dengan gen *envelope* MMTV. Provirus pada jaringan kanker payudara manusia yang mempunyai sekuen DNA menyerupai MMTV, dikenal sebagai *Human Mammary Tumor Virus* (HMTV).¹⁻⁴ Telah diketahui bahwa MMTV menyebabkan kanker payudara pada mencit, apakah hal serupa terjadi pada manusia?

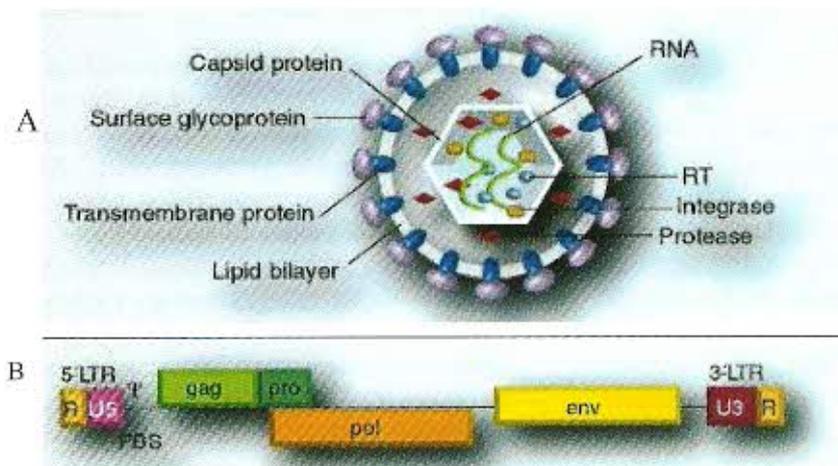
Hal tersebut membuka kemungkinan MMTV sebagai agen penyebab dari tumor payudara manusia dan diduga bahwa tikus yang menjadi vektor pembawa virus tersebut. Akan tetapi bagaimana tikus menginfeksi manusia sampai saat ini masih belum diketahui.^{1,2,5}

Jika suatu saat dapat dibuktikan bahwa MMTV dapat mengakibatkan kanker payudara maka dampaknya akan sangat besar dalam dunia kesehatan, selain akan dikembangkannya vaksin terhadap MMTV yang dapat mengurangi angka kejadian kanker payudara, juga terbukanya kemungkinan tumor lain mempunyai hubungan dengan infeksi virus. Tulisan ini dibuat dengan tujuan untuk mempelajari keterkaitan MMTV dengan kejadian kanker payudara pada manusia.

Mouse Mammary Tumor Virus

MMTV pertama kali ditemukan oleh Bittner tahun 1936 sebagai penyebab kanker payudara mencit. Ditemukan anak mencit yang lahir dari *high cancer mouse line* (insidens tumor payudara >80%) kemudian anak mencit tersebut disusui oleh tikus betina dari *low tumour line*, didapatkan insidensi tumor payudara menurun (7,4%).¹ Disimpulkan bahwa ada agen di susu yang berpengaruh dalam perkembangan tumor payudara. Agen tersebut diisolasi dari air susu jaringan kanker payudara dan payudara mencit yang menyusui.¹ Tahun 1945, Andorvent menjelaskan bahwa agen tersebut adalah virus, awalnya dikenal dengan nama virus Bittner, sekarang disebut MMTV.^{1,2}

MMTV adalah anggota B Retrovirus, merupakan virus RNA. Morfologi virus ini terdiri atas *envelope*, kapsid, RNA dan enzim (*Reverse Transcriptase*, integrase dan protease). *Envelope*, terdiri dari protein transmembran yang terikat dengan glikoprotein permukaan. Protein transmembran dan glikoprotein permukaan dikode oleh gen *env*. Dua molekul RNA dibungkus oleh kapsid. Protein yang membentuk kapsid mempunyai struktur yang ikosahedral, protein tersebut dikode oleh gen *gag*, gen ini juga mengkode protease. RNA virus membutuhkan *reverse transcriptase* untuk *reverse transcription* dan integrase, yang dikode oleh gen *pol* (lihat gambar 1).⁷

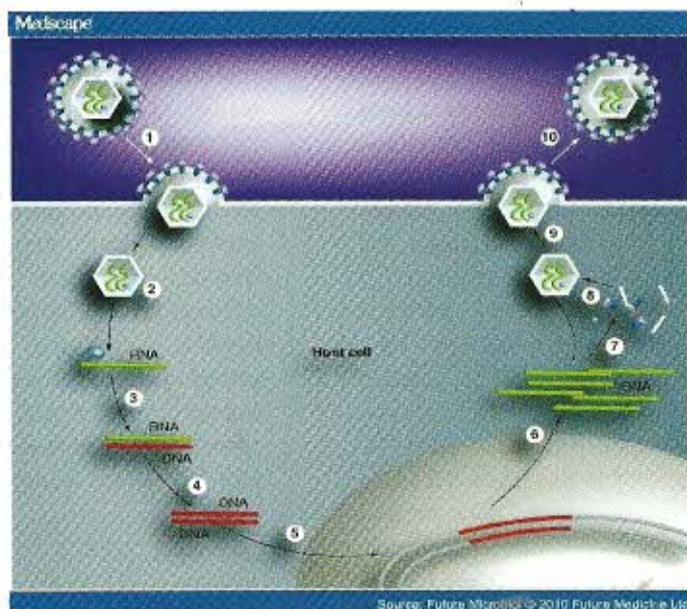


Gambar 1. A. Morfologi Retrovirus, Terdiri dari *Envelope*, Kapsid, RNA dan Enzim (*Reverse transcriptase*, integrase, protease). B. Susunan Genom Retrovirus, Terdiri dari Gen Gag, Pol dan Env, Di Ujungnya Terdapat *Long Terminal Repeat (LTR)* ⁷.

Pada awal infeksi terjadi interaksi antara protein *envelope* virus dengan reseptor permukaan sel inang, terjadi fusi antara membran virus dan membran sel yang menyebabkan hilangnya *envelope* virus, sehingga virus dapat memasuki sel inang. Selanjutnya RNA virus masuk ke dalam sitoplasma. RNA virus melepaskan *reverse transcriptase* untuk membentuk kopi DNA. ^{1-3,7-9} DNA retrovirus tidak dapat menembus membran inti sel inang, kecuali pada saat sel sedang bermitosis. ⁷ Pada saat sel aktif membelah kopi DNA virus akan berintegrasi dengan DNA sel inang, diperlukan enzim integrase. ⁷⁻⁹ kemudian terjadi transkripsi DNA

provirus dan mRNA di bawa ke sitoplasma dan diubah menjadi protein virus, pada akhirnya terjadi perakitan RNA dan protein virus sehingga terbentuk virus matur yang infeksius. ⁷

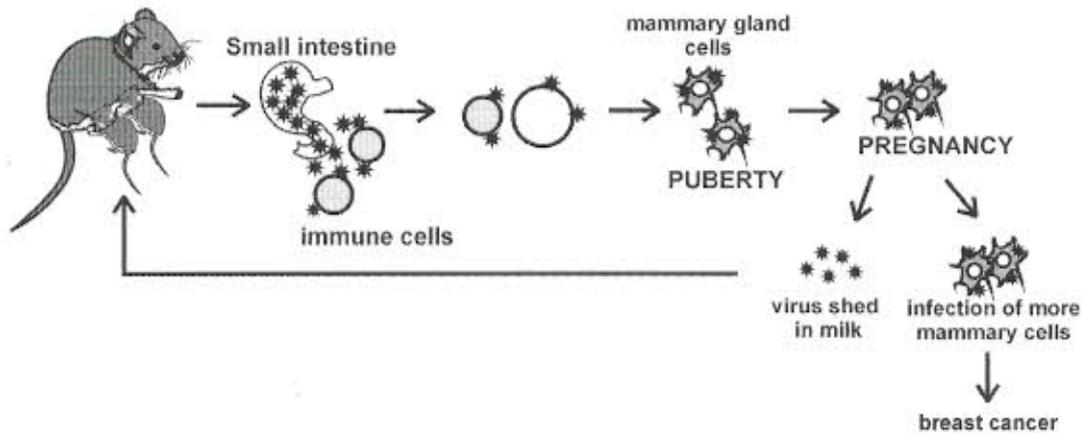
Kedua ujung dari provirus tersebut memiliki *Long Terminal Repeat (LTR)*, dimana LTR merupakan bagian provirus yang tidak mengkode dan penting dalam integrasi genom virus ke DNA sel inang. ⁷ LTR MMTV memiliki *enhancer dan promoter*. ¹⁰ Karena proses integrasi tersebut, menyebabkan aktivasi dari gen regulasi pertumbuhan sel yang berada dekat dengan gen yang mengalami insersi (lihat gambar 2). ^{2,7-9}



Gambar 2. Siklus Hidup Retrovirus. ⁷

Transmisi MMTV bisa secara endogen/vertikal melalui *germline* atau secara eksogen/horizontal melalui susu dari induk ke anak, dimana kadar virus di dalam susu sangat tinggi dibandingkan di dalam darah, saliva atau cairan seminalis.^{1,2} Pada transmisi secara horizontal akan terjadi proses sebagai berikut: *Virion* yang utuh masuk ke dalam usus dan dicerna, kemudian masuk ke dalam sistem limfatik melalui limfosit B di plaque Peyer, di

mana plaque Peyer merupakan tempat masuk untuk transmisi MMTV.^{1,2,11,12} Limfosit B yang terinfeksi MMTV akan menuju limpa, di mana akan bertahan/*dormant* untuk waktu yang lama bahkan sampai masa pubertas. Limfosit B yang terinfeksi akan bergerak menuju kelenjar payudara di mana MMTV akan berintegrasi dengan sel epitel payudara inang (lihat gambar 3).^{2,12}



Gambar 3. Jalur Transmisi MMTV.²

MMTV bergantung pada *Superantigen* (Sag) virus, yang menginduksi respon imun agar infeksi MMTV terjadi dengan efisien. Sag adalah protein yang dikode oleh *Open Reading Frame* (ORF) di LTR dari provirus di limfosit B. Sag berfungsi mengikat *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II untuk berinteraksi dengan reseptor sel T, sehingga sel T teraktivasi dan terjadilah proliferasi dari sel B yang terinfeksi dan sel T yang aktif. Keberadaan Sag meningkatkan jumlah limfosit yang terinfeksi.¹⁰ Tanpa adanya Sag yang membantu bertambah banyaknya sel B, maka infeksi MMTV menjadi rendah.^{10,11}

Mekanisme Tumorigenesis MMTV

MMTV menyebabkan kanker payudara dengan terjadinya insersi mutagenesis. Insersi mutagenesis dikenal sejak tahun 1981 saat dilakukan penelitian terhadap avian leukosis virus yang menginduksi limfoma, karena terbatasnya teknik dan fasilitas laboratorium pada saat itu maka penemuan onkogen menjadi terbatas. Tetapi sejak adanya PCR (*Polymerase Chain Reaction*) memungkinkan untuk

ditemukannya gen yang terlibat dalam tumorigenesis.⁹

Integrasi provirus MMTV pada protoonkogen akan mengaktifkan transkripsi apabila integrasi terjadi pada jarak tertentu, yaitu 100-157 kb dari gen target.⁸ Terdapat 12 gen yang merupakan onkogen terhadap terjadinya tumor pada payudara mencit yang berkaitan dengan MMTV (tabel 1), tapi tidak semua gen tersebut terlibat dalam terjadinya kanker payudara manusia.⁹ Gen yang terlibat pada integrasi MMTV dalam terjadinya tumor adalah *Wnt* (*Wingless-type protein*), *Fgf* (*Fibroblast growth factor*), *RSpo* (*R-Spondin protein*), di mana gen tersebut mempunyai peran penting dalam pemeliharaan sel induk dan ke tiga gen tersebut bekerjasama dalam terjadinya tumor payudara.⁶⁻⁸ Mutasi yang diinduksi oleh MMTV akan terakumulasi pada sel yang memiliki kemampuan *self renewal* dan memproduksi bermacam-macam progeni epitel. Sel epitel pada payudara mempunyai kemampuan tersebut, sehingga infeksi oleh MMTV dapat menimbulkan terjadinya hiperplasia epitel.⁸ Integrasi MMTV, terutama pada gen *Wnt* dan *Fgf* mengakibatkan ekspresi onkogen yang tidak sesuai dan

pertumbuhan klonal yang berlebihan pada sel yang terinfeksi.^{6,10,12} Pada galur transgenik yang mengekspresikan Wnt-1 dan diinfeksi dengan MMTV, tumor payudara terjadi pada mencit yang juga mengalami insersi pada Fgf-3 atau berdekatan dengan lokus Fgf-4/Fgf-8. Hal tersebut mendukung adanya hubungan antara kedua onkogen tersebut dalam tumorigenesis payudara.⁶ Fgf mempunyai peran yang penting dalam perkembangan embrionik termasuk perkembangan awal kelenjar payudara dengan mengatur proliferasi sel, diferensiasi dan migrasi. Saat dewasa Fgf juga berperan sebagai faktor homeostatik yang berfungsi untuk penyembuhan luka dan tumor angiogenesis.⁸

Wnt-1 adalah onkogen payudara pertama yang dikaitkan dengan MMTV. Integrasi provirus mengakibatkan aktivasi transkripsi oleh Wnt-1. Wnt-1 akan merangsang terjadinya pembentukan

cabang duktal dan hiperplasia lobuloalveolar, sama seperti pada saat hamil. Fungsi diferensiasi terminal ini dapat berhubungan dengan terjadinya proliferasi sel yang diduga dapat menginduksi terjadinya tumor, yang berasal dari hiperplasia alveolar.¹³ Hal tersebut dikonfirmasi oleh suatu penelitian yang menunjukkan ekspresi Wnt-1 meningkat bermakna pada jaringan karsinoma duktal *in situ* dan karsinoma duktal invasif yang mengandung *env* MMTV dibandingkan dengan kanker payudara yang MMTV negatif dan payudara normal.¹²

RSpo bekerja sinergis dengan Wnt pada jalur sinyal kanonikal, RSpo akan mensekresi ligan untuk koreseptor Wnt, sehingga jalur sinyal Wnt dapat teraktivasi.⁸ Aktivasi jalur Wnt menyebabkan stabilisasi β katenin, sehingga β katenin akan mengaktifkan faktor transkripsi.^{8,13}

Tabel 1. Gen yang Terlibat dalam Integrasi MMTV dan Ketelibatannya dalam Kejadian kanker Payudara.⁹

Oncogenes and candidate oncogenes detected by MMTV insertional mutagenesis in mouse mammary tumours			
Gene	Gene product	Confirmed oncogenicity	Evidence for involvement in human breast cancer
<i>Fgf3/int2</i>	Fibroblast growth factor	Yes	No
<i>Fgf4</i>	Fibroblast growth factor	Yes	No
<i>Fgf8</i>	Fibroblast growth factor	Yes	Yes
<i>Fgf10</i>	Fibroblast growth factor	Yes	Yes
<i>Int-5/int-H</i>	Aromatase	Yes	Yes
<i>Int6/Ei3e</i>	Translation initiation factor 3 subunit	Yes	No
<i>Int7</i>	Thrombospondin domain containing gene	No	No
<i>Int-41</i>	Unknown	No	No
<i>Map3k8/Tip2</i>	Mitogen-activated protein kinase	Yes	Yes
<i>Notch1</i>	Receptor/transcription cofactor precursor	Yes	Yes
<i>Notch4/int3</i>	Receptor/transcription cofactor precursor	Yes	No
<i>Wnt/int1</i>	Morphogen	Yes	No
<i>Wnt3</i>	Morphogen	Yes	No
<i>Wnt10b</i>	Morphogen	Yes	Yes

Pengaruh hormon pada virus MMTV merupakan hal yang menarik karena ketergantungan kanker payudara manusia terhadap hormon estrogen dan hormon lainnya.^{3,12} Seperti sudah disebutkan di atas bahwa sel yang terinfeksi MMTV akan tetap *dormant* sampai terjadinya pubertas, karena pada saat pubertas hormon estrogen akan memicu terjadinya tumor payudara mencit.^{2,12} Hal

tersebut berkaitan dengan peningkatan produksi virus sebesar 10 sampai 100 kali lebih banyak karena pengaruh hormon kortikoid.¹² Sehingga kemungkinan terjadinya insersi mutagenesis juga meningkat. Apabila mencit yang terinfeksi tidak mengalami kehamilan, maka peluang terjadinya kanker payudara hanya sebesar 50%, tetapi bila mencit mengalami beberapa kali kehamilan maka peluangnya menjadi 100%. MMTV paling baik

menginfeksi sel yang sedang membelah dan sel payudara saat hamil aktif membelah untuk meningkatkan produksi susu.² Pada manusia, adanya *MMTV like sequence* pada kehamilan sebesar 62%, dibandingkan pada kanker sporadik sebesar 30% sampai 38%. Kemungkinan hal tersebut berkaitan dengan hormon yang memicu produksi virus dan tidak berhubungan dengan jumlah kehamilan.^{3,12,14}

MMTV dan Variasi Geografis

Angka kejadian kanker payudara manusia bervariasi di seluruh dunia, kejadiannya lebih rendah di Asia dan Afrika dan lebih tinggi di Amerika utara dan Eropa. Apabila seseorang yang berasal dari daerah dengan angka kejadian rendah pindah ke daerah dengan angka kejadian tinggi maka orang tersebut akan mengalami peningkatan kejadian terjadinya kanker payudara.^{1,14}

Seorang ilmuwan dari Kanada mencetuskan hipotesis yang menerangkan hal di atas, dikatakan manusia mendapatkan MMTV dari satu jenis mencit, yaitu *Mus domesticus*, yang merupakan pembawa utama virus dan tingginya kejadian kanker payudara manusia di daerah mencit ini hidup. *Mus domesticus* banyak terdapat di Afrika utara, Amerika utara dan selatan, Australia dan Eropa barat. Sehingga peningkatan kejadian kanker payudara pada orang Asia yang bermigrasi ke Negara barat tidak hanya dipengaruhi oleh perubahan pola makan dan kadar hormon tapi juga karena meningkatnya paparan terhadap MMTV.¹⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Stewart, *et al.*¹⁵ menjelaskan adanya perbedaan angka kejadian kanker payudara manusia berdasarkan distribusi MMTV pada mencit rumah dari genus *Mus*, yaitu *M.musculus* dan *M.domesticus*. *M.musculus* terutama berada di Eropa timur, sedangkan *M.domesticus* banyak di Eropa barat. *M.domesticus* mengandung virus eksogen dan endogen lebih banyak dibandingkan *M.musculus*. Hal tersebut dibuktikan dengan tingginya kejadian kanker payudara di Eropa barat (54%) dibandingkan di Eropa timur.^{1,4,15}

Hasil penelitian Stewart, *et al.*¹⁵ dikonfirmasi dengan menganalisa keberadaan *MMTV like sequence* pada wanita yang berasal dari ras yang berbeda oleh Ford, *et al.*¹⁶ Hasilnya menunjukkan adanya perbedaan jumlah *MMTV*

like sequence pada jaringan biopsi wanita Kaukasia-Australia dan wanita Vietnam, yaitu wanita Kaukasia-Australia menunjukkan angka yang lebih tinggi (42,2%) dibandingkan wanita Vietnam (0,8%). Perbedaan ini mungkin berhubungan dengan faktor distribusi geografis dari spesies mencit, di mana distribusi *M. domesticus* adalah di Negara barat.¹⁶ Jumlah sampel dari kanker payudara manusia yang positif gen *env* berbeda antar negara, seperti di Italia, Amerika Serikat, Meksiko, Brazil dan Argentina sebanyak 30-40% sampel positif. Sedangkan di Cina dan Jepang 10-12% positif.⁴

Bagaimana manusia bisa memperoleh MMTV masih menjadi suatu pertanyaan sampai saat ini. Kemungkinan yang dapat terjadi adalah melalui kontak dengan feses atau debu dari mencit. *M.domesticus* hidup bersama dengan manusia, sehingga terdapat peraturan tentang standar makanan di Amerika Serikat, memperbolehkan adanya dua butir dari ekskret binatang pengerat per pin gandum ($pt=551 \text{ cm}^3$), hal tersebut menunjukkan keberadaan mencit pada rantai makanan manusia.¹⁵

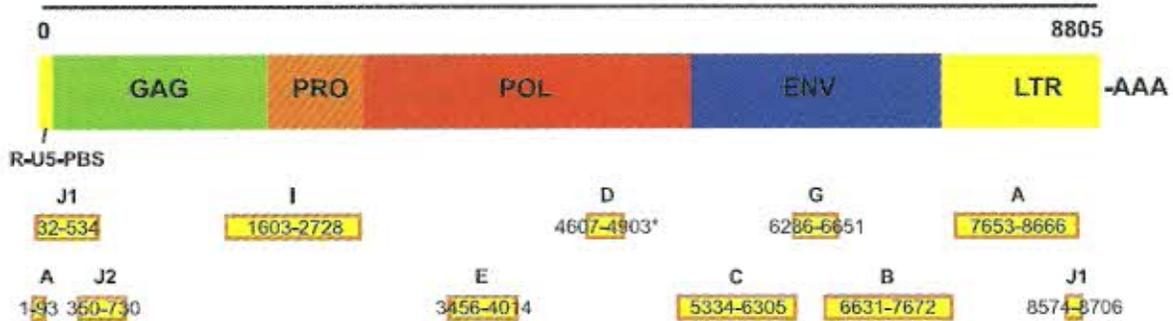
Human Mammary Tumor Virus (HMTV) pada Kanker Payudara

Peranan MMTV sebagai penyebab kanker payudara pada mencit sudah jelas diketahui, sedangkan peranannya pada kanker payudara manusia masih merupakan suatu kontroversi. Berbagai penelitian berusaha mengidentifikasi keberadaan *MMTV like sequence* pada kanker payudara manusia. Kejadian yang membuktikan hal tersebut adalah serokonversi dari seorang wanita yang bekerja dengan mencit yang terinfeksi MMTV, selama 28 bulan wanita tersebut seronegatif, tetapi 32 bulan kemudian menjadi seropositif, 9 bulan kemudian menderita karsinoma duktal invasif.^{1,15}

Sekuen DNA MMTV teridentifikasi pada kanker payudara wanita di Amerika Serikat pada pertengahan tahun 1990. Pada 38% sampel tersebut memiliki kesamaan sebesar 98% pada sekuen 660 bp dari gen *envelope* MMTV, sehingga timbul istilah HMTV.¹⁴ Penelitian ini diperkuat oleh Wang, *et al.*¹² yang menyatakan bahwa sekuen 660 bp pada kanker payudara manusia, mirip dengan gen *envelope* dari MMTV, sekuen ini terdeteksi pada 38% dari 314 sampel kanker payudara dan tidak ditemukan pada jaringan payudara normal.^{1,4} Selain itu pada

kultur sel yang diisolasi dari asites dan efusi pleura tumor metastasis kanker payudara manusia, teridentifikasi adanya sekuen MMTV pada DNA nya yang mengekspresikan protein *Env*. Partikel virus dari media kultur tersebut menunjukkan adanya gambaran morfologi dan molekular seperti B-Retrovirus, yang mempunyai aktivitas *reverse transcriptase* serupa dengan MMTV.¹⁷

Provirus dari kanker payudara manusia yang mempunyai sekuen DNA serupa dengan MMTV, disebut sebagai HMTV. Sekuen dari virion RNA 88-98% homolog antara MMTV dan HMTV (lihat gambar 4 dan tabel 2).¹⁷ Hal tersebut menunjukkan bahwa sel kanker payudara memiliki partikel virus HMTV yang menyerupai virus pada mencit, yang kemungkinan memiliki peran dalam patogenesis terjadinya kanker payudara manusia.¹⁷



Gambar 4. Fragmen HMTV yang Disequence dari Virion RNA. Atas, Genom dari Virus. Angka, Lokasi Nukleotida dari Fragmen Genom Virus.¹⁷

Tabel 2. Kesamaan Antara RNA HMTV dengan Provirus MSSM dan Sequence MMTV.

Table 1. Homology of the viral RNA HMTV with MSSM proviral and MMTV sequences					
Fragment	Location	Accession no.	Homology % with		
			HMTV proviral		MMTV (g9626965)
			MSSM1*	MSSM2*	
A	7653-8665 1-92	DQ910968	91	92	92
B	6631-7672	DQ910867	92	92	94
C	5334-6305	DQ910869	94	93	93
D	4607-4903	DQ910870	99	98	88
E	3456-4014	DQ917495	96	95	91
G	6286-6651	DQ925473	98	98	91
I	1603-2718	DQ917496	96	96	94
J1	32-534 8574-8706	DQ917494	97	96	92
J2	350-730	DQ917495	97	97	91

*The HMTV proviral sequences of MSSM1 and MSSM2 tumors were described by Liu et al. (4).

Sekuen MMTV yang ditemukan pada kanker payudara manusia tidak hanya pada gen

envelope virus, tapi juga pada LTR. Penelitian ini menggunakan sampel dari tiga anggota keluarga

yang hidup bersama, yaitu ayah, ibu dan anak perempuannya, ketiga anggota keluarga tersebut menderita kanker payudara (karsinoma invasif). Pada jaringan kanker teridentifikasi adanya *MMTV like envelope* (98-99,6%) dan *Long Terminal Repeat sequence* dengan gen

Superantigen (lihat gambar 5). Namun pada penelitian ini belum dapat dijelaskan bagaimana ketiga anggota keluarga tersebut dapat terinfeksi *MMTV*, diduga paparan virus berasal dari mencit.⁵

7656	GR/C3H	TACATCTGCC	TGTGTTACTT	ACCCATTATGC	CATATTATTA	GGATTACCTC
	BR/6
	ALL 12
		1				
	GR/C3H	AGCTAATAGA	TATAGAGAAA	AGAAGATCTA	CTTTTCATAT	TTCTGTGTCT
	BR/6	---T---
	9 of 12
	F3,F4	---T---
	D5	---T---
		2				
	GR/C3H	TCTTGTAGAT	TGACTAATTG	TTTAGATTCT	TCTGCCTACG	ACTATGCAGC
	BR/6	---C---
	F3,F4	---A---
	D5	C-----	C-----	---A---
	M1,D2,F2	---A---
	M4	---A---
	D1,F1
	M3,M2
	D4	---C---
		3				
	GR/C3H	GATCATAGTC	AAGAGGCCGC	CATACCTGCT	GCTACCTGTA	GATATTGGTG
	BR/6	---T---
	F3,F4
	D5	-G-----
	M1,D2,F2
	M4	---T---	---C---
	D1,F1	---T---
	M3,M2	---T---	---C---
	D4	---T---
		7905				
	GR/C3H	ATGAACCATG	GTTTGTAGAT	TCTGCCATTC	AAACCTTTAG	GTATGCCACA
	BR/6
	F3,F4
	D5
	M1,D2,F2
	M4	---C---
	D1,F1
	M3,M2	---C---
	D4

Gambar 5. Sequence 250 bp *MMTV like env* gen, Diampifikasi dari DNA Jaringan Kanker Payudara Ibu, Ayah dan Anak Perempuan. Dibandingkan dengan Sequence *MMTV* pada Region yang Sama.⁵

Diperolehnya sekuen provirus yang homolog dengan *MMTV* pada jaringan kanker payudara manusia, sampai saat ini belum diketahui apakah *MMTV* dapat menginfeksi sel manusia? Indik, *et al.*¹¹ pada penelitiannya memperlihatkan bahwa sel manusia yang sudah diinfeksi oleh *MMTV* dapat menyebar secara cepat di antara sel yang dikultur dan ditemukan adanya protein struktural *MMTV* dan virionnya. Daya infeksi *MMTV* membutuhkan *envelope* utuh dan daya infeksi dapat dihambat dengan pemberian anti *MMTV* serum yang spesifik atau diinaktivasi oleh panas. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa *MMTV* dapat menginfeksi sel manusia dan memperkuat hubungan antara *MMTV* dan kanker payudara manusia.¹¹

Untuk membuktikan hubungan kausal antara *MMTV* dan kanker payudara manusia, terdapat dua postulat yang harus dipenuhi, yaitu agen penyebab secara konsisten berada pada jaringan yang diteliti.¹⁸ Keberadaan *MMTV like sequence* dinyatakan positif pada sebagian besar sampel kanker payudara manusia dan pada jaringan payudara normal secara konsisten mengandung *MMTV like sequence* dalam jumlah sedikit (1,8%).¹⁸ Postulat kedua adalah keberadaan agen penyebab harus mendahului terjadinya kanker payudara, usaha untuk memenuhi postulat tersebut adalah dengan meneliti secara kohort perjalanan dari payudara normal menjadi kanker payudara manusia. Pada satu penelitian ditunjukkan adanya hubungan antara *tumor grade* pada kanker payudara

manusia dan MMTV. Pada Karsinoma duktal *in situ* didapatkan *MMTV like sequence* sebanyak 26,3% dan pada karsinoma duktal invasif sebesar 53,8%. Yang menarik dari penelitian yang dilakukan oleh Ford, *et al.*¹⁶ tersebut adalah mengkaitkan antara keberadaan *MMTV like*

sequence pada wanita dengan ras yang berbeda serta progresifitas kanker payudara manusia. Pada kanker payudara wanita Vietnam jumlah *MMTV like sequence* lebih rendah (0-0,8%) dibandingkan dengan wanita Australia (42,2%).(lihat tabel 3)¹⁶

Tabel 3. Keberadaan *MMTV like sequence* pada Kanker Payudara dan Lesi Jinak Payudara dari Wanita Australia dan Vietnam.¹⁶

Tissue type	Total no. studied	No. PCR-negative	No. PCR-positive
Australian			
Breast cancer (total)	45	26	19 (42.2%)
Ductal carcinoma <i>in situ</i>	19	14	5 (26.3%)
Infiltrating ductal carcinoma	26	12	14 (53.8%)
Benign breast tissue (control subjects)	111	109	2 (1.8%)
Vietnamese-Australian			
Breast cancer	41	41	0 (0%)
Vietnamese			
Breast cancer	120	119	1 (0.8%)
Benign breast tissue (control subjects)	60	60	0 (0%)

Pengaruh lesi jinak payudara, seperti fibrokistik, hiperplasia dan fibroadenoma pada peningkatan risiko terjadinya kanker payudara masih kontroversial. Ford, *et al.*¹⁸ menilai *MMTV-like sequences* pada payudara wanita dan pria, melihat peningkatan jumlah *MMTV like*

sequence pada jaringan payudara, dari normal menjadi lesi jinak dan kanker payudara. Hasilnya menunjukkan adanya peningkatan persentase *MMTV like sequence* bersamaan dengan peningkatan progresifitas penyakit (lihat tabel 4).¹⁸

Tabel 4. Rangkuman dari Hasil *PCR* Jaringan Payudara dan Persentase Jaringan yang Positif untuk *MMTV like sequence*. DCIS, Ductal Carcinoma in Situ; IDC, Infiltrating Ductal Carcinoma.¹⁷

Tissue type	Total no. studied	PCR positive [no. (%)]
Females		
Normal ^b	111	2 (1.8)
Fibroadenoma	25	5 (20)
Hyperplasia	4	1 (25)
Fibrocystic	25	7 (28)
Female breast cancer (total)	136	43 (37)
DCIS ^c	8	2 (25)
IDC ^c grade I	40	9 (23) ^d
IDC grade II	56	19 (34)
IDC grade III	40	15 (38)
Males		
Gynecomastia	52	10 (19)
Male breast cancer (total)	13	8 (62)
DCIS	2	1 (50)
IDC grade II	8	5 (63)
IDC grade III	2	1 (50)
Adenocarcinoma	1	1 (100)

Mazzanti, *et al.*¹⁹ menganalisa adanya *MMTV env like exogenous sequence (MMTVels)* pada lesi preinvasif payudara manusia. Sampel diambil dengan menggunakan laser mikrodiseksi dari 20 hiperplasia duktal tipikal, 22 hiperplasia duktal atipikal, 49 karsinoma duktal in situ, 20 karsinoma duktal invasif dan 26 sel epitel normal kolateral dari karsinoma duktal in situ dan invasif. Hasilnya di dapatkan *MMTVels* 19% pada sel epitel normal kolateral dari karsinoma duktal in situ dan invasif, 27% pada hiperplasia duktal atipikal, 82% pada karsinoma duktal in situ dan 35% pada karsinoma duktal invasif. Jumlah *MMTV els* yang menurun drastis pada karsinoma duktal invasif, mungkin dapat dijelaskan bahwa MMTV berperan dalam proses transformasi awal.

Ringkasan

Kanker payudara merupakan kanker kedua tersering pada wanita setelah kanker leher rahim. Banyak penelitian yang mencari penyebab dari kanker payudara, salah satunya adalah MMTV (*Mouse Mammary Tumor Virus*), pada 38% - 40% jaringan kanker payudara manusia ditemukan 98% sequence dari DNA MMTV, sehingga timbullah istilah HMTV (*Human Mammary Tumor Virus*). MMTV termasuk β -retrovirus, siklus hidupnya terjadi insersi mutagenesis dengan bantuan enzim *reverse transcriptase*.

Adanya variasi distribusi geografis dari jenis mencit di seluruh dunia, *M.domesticus* lebih dominan di Negara barat. Mencit jenis ini lebih banyak mengandung virus eksogen dan provirus endogen dibanding spesies lain, hal ini diperkuat dengan adanya penelitian terhadap jumlah *MMTV like sequence* pada wanita Kaukasia-Australia dan wanita Vietnam, pada wanita Australia menunjukkan persentase yang lebih tinggi. Jumlah *MMTV like sequence* meningkat sesuai dengan progresifitas patologi tumor payudara manusia, sehingga dapat disimpulkan MMTV mungkin berperan dalam transformasi terjadinya kanker payudara manusia

Penelitian terhadap MMTV ini tidak selalu berhubungan positif dengan kejadian kanker payudara, hal tersebut mungkin disebabkan oleh sensitivitas metode deteksi yang digunakan. Sampai saat ini belum ada yang dapat menunjukkan bagaimana virus ini menginfeksi sel manusia. Bila hubungan kausal

antara MMTV dan kanker payudara dapat dibuktikan maka akan ada harapan kanker payudara dapat dicegah.

Daftar Pustaka

1. Ahmed I, Harvey JR, Ali S, Kirby JA, Lennard TWJ. Mouse mammary tumor virus: a cause of breast cancer in humans. *Cancer Therapy*. 2008;6:537-44.
2. Ross SR. Is there a breast cancer causing virus in humans? *The Ribbon*.2000;5:1-4.
3. Arlen M, Freiman JJ, Ionescu M. Infiltrating ductal carcinoma of the breast associated with primary breast lymphoma. *J Cancer*. 2011; 2:186-92.
4. Holland JF, Pogo BGT. Mouse mammary tumor virus-like viral infection and human breast cancer. *Cancer Res*. 2004;10:5647-9.
5. Etkind PR, Stewart AFR, Wiernik PH. Mouse mammary tumor virus (MMTV)-like DNA sequence in the breast tumors of father, mother and daughter. *Clin Cancer Res*. 2008;3:2.
6. Dickson C, Dene BS, Dillon C, Fantl V. Tyrosine kinase signaling in breast cancer fibroblast growth factors and their receptors. *Breast Cancer Res*. 2000;2:191-6.
7. Hilkens J. Recent translational research: Oncogene discovery by insertional mutagenesis gets a new boost. *Breast Cancer Res*. 2006;8:102.
8. Callahan R, Smith GH. Common integration sites for MMTV in viral induced mouse mammary tumors. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008;13:309-21.
9. Maier P, Kalle CV, Laufs S. Retroviral vectors for gene therapy. *Future Microbiology*. 2010;5(10):1507-23.
10. Wang Y, Jiang JD, Xu D, Li Y, Qu C, Holland JF, et al. A mouse mammary tumor virus-like long terminal repeat superantigen in human breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64:4105-11.
11. Indik S, Günzburg WH, Salmons B, Rouault F. Mouse mammary tumor virus infects human cells. *Cancer Res*. 2005;65:6651-9.
12. Lawson JS, Glenn WK, Salmons B, Ye Y, Heng B, Moody P, et al. Mouse mammary

- tumor virus-like sequences in human breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70(9):3576-83.
13. Brown AMC. Wnt signaling in breast cancer: have we come full circle? *Breast Cancer Res.* 2001;3:351-5.
 14. Brower V. Mouse mammary tumor virus: new tumor virus or just a rumor virus? *JNCL.* 2009;101:293-5.
 15. Stewart THM, Sage RD, Stewart AFR, Cameron DW. Breast cancer incidence highest in the range of one species of house mouse, *Mus domesticus*. *Br J Cancer.* 2000;82(2):446-51.
 16. Ford CE, Tran D, Deng YM, Ta VT, Rawlinson WD, Lawson JS. Mouse mammary tumor virus-like gene sequence in breast tumors of Australian and Vietnamese women. *Clin Cancer Res.* 2003;9:1118-20.
 17. Melana SM, Nepomnaschy I, Sakalian M, Abbot A, Hassa J, Holland JF, Pogo BGT. Characterization of viral particles isolated from primary cultures of human breast cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67(18):8960-5.
 18. Ford CE, Faedo M, Crouch R, Lawson JS, Rawlinson WD. Progression from normal breast pathology to breast cancer is associated with increasing prevalence of mouse mammary tumor virus-like sequences in men and women. *Cancer Res.* 2004;64:4755-9.
 19. Mazzanti CM, Hamad MA, Fanelli G, Scatena C, Zammarchi F, Zavaglia K, et al. A mouse mammary tumor virus env-like exogenous sequence is strictly related to progression of human sporadic breast carcinoma. *Am J Pathol.* 2011;179:2083-90.