

ABSTRAK

PATOGENESIS INFEKSI LATEN EBV

William Sugandhi (0010178)

Pembimbing I

: Djaja Rusmana, dr., Msi

Pembimbing II

: Widura, dr., Ms

Epstein Barr virus (EBV) merupakan salah satu virus penyerang manusia yang mempunyai prevalensi tinggi dan menginfeksi lebih dari 90% populasi dunia melalui transfer virus dalam saliva, dan setelah infeksi primer virus hidup persisten dalam tubuh host. Sebagian besar infeksi yang ditimbulkan oleh EBV hadir dalam bentuk laten. Limfosit B merupakan target EBV untuk mengadakan infeksi laten. EBV juga merupakan penyebab beberapa keganasan seperti Burkitt's Lymphoma dan *Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma* (UNPC). Oleh karena itu patogenesis infeksi laten oleh EBV ini menjadi penting untuk disimak

Untuk maksud ini telah dipelajari cara masuknya EBV ke dalam sel hospes yang dapat menyebabkan infeksi laten, protein-protein laten yang diekspresikan untuk mendukung pertahanan hidup virus dalam sel hospes, dan tipe infeksi laten yang menjurus pada perkembangan beberapa keganasan.

Struktur genom EBV adalah linear, *double stranded* DNA dengan panjang kira-kira 172 sampai 184kbp yang terdiri dari 60 mol% guanin dan sitosin. Infeksi EBV biasa bermula di epitel orofaring. Pada tahap awal infeksi, limfosit B yang melewati orofaring juga terinfeksi oleh EBV. Saat EBV menginfeksi sebuah sel, genom EBV akan berubah menjadi episom, pada limfosit B yang terinfeksi laten akan diekspresikan enam antigen nuklear (EBNAs), dua protein membran (LMP), Epstein Barr *encoded* RNA (EBERs) dan *BamA rightward transcript* (BARTs)

Terdapat tiga tipe infeksi laten. Pada infeksi laten tipe I, karakteristik Burkitt's lymphoma (BL) diekspresikan EBNA1, EBERs, dan transkrip BamA. Pada infeksi laten tipe II, yang ditemukan pada Hodgkin disease yang berhubungan dengan EBV, dan UNPC, EBERs, EBNA1, dan Transkrip BamA diekspresikan bersama-sama dengan LMP1 dan LMP2. Pada infeksi laten tipe III, semua gen laten diekspresikan. Infeksi laten tipe III ini merupakan karakteristik dari *Lymphoblastoid cell lines* (LCLs) dan kebanyakan limfoma post transplant

Sebagai kesimpulan, sebagian besar infeksi EBV kebanyakan hadir dalam bentuk laten dan mengekspresikan protein-protein laten untuk pertahanan hidup dalam sel hospes, dan menjadi penyebab terjadinya beberapa keganasan.

ABSTRACT

Pathogenesis of Latent Infection by Epstein Barr Virus

William Sugandhi (0010178)

Tutor I : Djaja Rusmana, dr., Msi

Tutor II : Widura, dr., Ms

Epstein Barr virus (EBV) is one of the most prevalent human virus and infect more than 90% world population via transfer of virus in saliva. After a primary infection the virus persist in the host for life. Most infection caused by EBV present in latent form, in which B lymphocytes is the target of EBV. EBV cause the development of several malignant tumours, including Burkitt's lymphoma and Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UNPC). Therefore it is very important to discuss the pathogenesis of latent infection by Epstein Barr Virus.

For this purpose it has been studied about the way EBV infect the host cells and causes latent infections, about latent proteins expressed during latent infection to support viral lifelong persistence inside the host cells, and types of latent infection which are responsible in the development of some malignancies.

The EBV genome is a linear, double stranded, 184kbp DNA composed of 60 mole percent guanine or cytosine. EBV infection usually begins at oropharyngeal epithelium. During the early phase of infection, B-lymphocytes which transit the oropharynx are also infected by EBV. When EBV infects a cell, the genome becomes an episome.

In latently infected B lymphocytes, EBV expresses six nuclear antigen (EBNAs), two Layer Membran Proteins (LMP), Epstein Barr encoded RNA (EBERs) and BamA rightward transcript (BARTs)

There are three types of latent infection. In type I latent infection, characterized by Burkitt's lymphoma (BL) EBNA1, EBERs, dan transkrip BamA are expressed. In type II latent infection, which are found in Hodgkin disease related EBV, and Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UNPC), EBERs, EBNA1, and BamA rightward transcript are expressed together with LMP1 dan LMP2. In type III latent infection, all latent genes are expressed. This type III latent infection is the characteristic of Lymphoblastoid cell lines (LCLs) and most post transplant lymphomas

In conclusion, EBV mostly present in latent infections and expresses latent proteins for lifelong persistence inside host cell and may become the cause of some malignancies

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	HALAMAN
JUDUL DALAM	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian	2
1.4 Kegunaan Penelitian	2
1.5 Metode Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Epstein Barr Virus	3
2.1.1 Klasifikasi	3
2.1.2 Struktur virus	4
2.1.3 Struktur genom	6
2.2 Aspek umum infeksi EBV	8
2.3 Tahapan infeksi EBV	14
2.3.1 Adsorpsi	14
2.3.2 Penetrasi dan uncoating	15
2.3.3 Proses intraseluler awal pada infeksi	16
2.3.4 Infeksi laten pada limfosit B yang primer dan transformasi pertumbuhan	18
2.3.4.1 Ekspresi gen viral pada infeksi laten	18
2.3.4.2 Protein infeksi laten	19

2.4 Siklus litik EBV	29
2.5 Perubahan infeksi laten menjadi infeksi litik	32
2.6 Penyakit-penyakit dan malignansi yang disebabkan oleh EBV	32
2.6.1 Burkitt's lymphoma	35
2.6.2 Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma	36
2.6.3 Lymphoproliferative disease	38
2.7 Terapi infeksi EBV	39
BAB III PEMBAHASAN	40
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	
4.1 Kesimpulan	45
4.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
RIWAYAT HIDUP	50

DAFTAR TABEL

TABEL	HALAMAN
Tabel 2.1 Protein laten pada infeksi EBV	14

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR GAMBAR	HALAMAN
Gambar 2.1	
Klasifikasi virus herpes	3
Gambar 2.2	
Struktur virus EBV	5
Gambar 2.3	
Struktur genom EBV	7
Gambar 2.4	
Infeksi EBV di orofaring yang dapat menjadi infeksi persisten dan menyebarkan virus kembali melalui saliva	9
Gambar 2.5	
Infeksi EBV pada epitel dan sel B pada orang sehat karier	10
Gambar 2.6	
Tahapan Infeksi pada EBV	17
Gambar 2.7	
Mekanisme terjadinya infeksi laten EBV	18
Gambar 2.8	
EBNA-2, -LP, -3A, dan -3C, dan LMP-1 bekerjasama menginduksi transformasi pertumbuhan limfosit B dan pertahanan hidup	22
Gambar 2.9	
Urutan mekanisme LMP 1 yang mengaktifkan NF- κ B	24

Gambar 2.10	
Diagram skematiik mekanisme LMP 1 dalam pertumbuhan sel dan pertahanan hidup	25
Gambar 2.11	
Aktivitas beberapa protein EBV yang penting untuk infeksi laten dan penghindaran dari sistem imun <i>host</i> (Panel B)	27
Gambar 2.12	
Gen pengkode Zta dan faktor-faktor penginduksi masuk kedalam siklus litik	31
Gambar 2.13	
Progresifitas Infeksi EBV	34
Gambar 2.14	
Hipotesis Tumorigenesis Karsinoma Nasofaring	37
Gambar 3.1	
Skema perkembangan infeksi EBV	44