DAFTAR ISI

Halaman Judul ……..……..... i
Halaman Pengesahan ……... ii
Identitas Dan Uraian Umum ..…….…… iii
DAFTAR ISI..... 1
RINGKASAN PROPOSAL..... 2
BAB 1. PENDAHULUAN..... 3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA..... 5
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN..... 9
BAB 4. JADWAL PENELITIAN..... 12
BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB)..... 13
DAFTAR PUSTAKA..... 14
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN..... 16
LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN..... 18

RINGKASAN PROPOSAL

Latar belakang *penelitian ini adalah kanker serviks yang merupakan penyebab utama kematian wanita terkait kanker, dengan infeksi Human Papillomavirus (HPV) tipe 16 dan 18 sebagai faktor risiko utama. Keterlambatan diagnosis dan kurangnya program skrining yang efektif menyebabkan sebagian besar kasus kanker serviks baru terdeteksi pada stadium lanjut, sehingga sulit ditangani secara efektif. Gen HMGA2, yang berperan penting dalam karsinogenesis, telah diteliti sebagai salah satu faktor yang berpotensi menjadi biomarker dalam deteksi dini dan penilaian perkembangan kanker serviks. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada pengukuran ekspresi gen HMGA2 serta distribusi dan intensitas ekspresinya pada jaringan kanker serviks.* ***Tujuan utama*** *dari penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi korelasi antara ekspresi gen HMGA2 dengan distribusi dan intensitas ekspresinya pada jaringan kanker serviks.* ***Manfaat*** *yang diharapkan dari penelitian ini adalah kontribusi signifikan terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang onkologi, terutama dalam deteksi dini dan perawatan kanker serviks berbasis biomarker. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi landasan untuk pengembangan metode skrining dan diagnosis yang lebih baik di masa mendatang.* ***Metode penelitian*** *ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan menganalisis ekspresi gen HMGA2 melalui teknik qPCR dan distribusi serta intensitas protein HMGA2 menggunakan imunohistokimia (IHC). Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah hasil biopsi jaringan kanker serviks yang telah dikonfirmasi secara histopatologi. Prosedur penelitian meliputi isolasi RNA dari sampel, sintesis cDNA, analisis ekspresi gen menggunakan qPCR, dan analisis protein menggunakan teknik IHC. Penelitian ini sangat erat kaitannya dengan roadmap penelitian ketua peneliti yang berfokus pada pengembangan biomarker untuk skrining dan diagnosis kanker serviks. Selain itu, penelitian ini juga mendukung roadmap penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang berfokus pada bidang precision medicine dan pengembangan instrumen diagnostik berbasis marker biologis, khususnya dalam konteks kesehatan masyarakat dan perilaku kesehatan. Luaran penelitian yang direncanakan meliputi publikasi di jurnal terakreditasi nasional S4 dan hak cipta poster terkait metode pencegahan dan skrining dini kanker serviks.*

Kata Kunci :
Kanker serviks, gen HMGA2, biomarker, qPCR, imunohistokimia (IHC)

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker serviks adalah salah satu neoplasma paling umum pada wanita di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker. Pada tahun 2020, tercatat ada sekitar 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian yang disebabkan oleh kanker serviks di seluruh dunia. Di Indonesia, kanker serviks menduduki peringkat kedua sebagai penyebab utama kematian pada wanita setelah kanker payudara, dengan 36.633 kasus baru dan 21.003 kematian pada tahun yang sama [1]. Tingginya angka kematian ini sebagian besar disebabkan oleh keterlambatan dalam diagnosis, dengan hampir 75% kasus ditemukan pada stadium lanjut, terutama di negara berkembang dengan prevalensi tinggi yang berkaitan dengan status sosial ekonomi rendah serta kurangnya kesadaran dan implementasi program vaksinasi dan skrining yang memadai [2].

Kanker serviks disebabkan oleh proliferasi sel abnormal di serviks yang disebabkan oleh integrasi gen Human Papillomavirus (HPV) dan perubahan seluler lainnya. Lebih dari 70% kasus kanker serviks disebabkan oleh infeksi HPV tipe 16 dan 18. Infeksi HPV mengakibatkan mutasi pada DNA inang, mengaktifkan protein E6 dan E7, yang memungkinkan virus untuk menghindari mekanisme pertahanan tubuh. Peningkatan ekspresi HPV menghambat protein seluler penting, mempercepat proliferasi sel, dan mengganggu proses apoptosis, yang semuanya memperberat karsinogenesis sel kanker [3].

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa gen HMGA2 memiliki peran penting dalam karsinogenesis kanker serviks. Gen HMGA2, yang biasanya hanya diekspresikan selama perkembangan embrionik, dapat berkontribusi terhadap onkogenesis ketika diekspresikan ulang. Penelitian oleh Hu et al. (2015) mengungkapkan bahwa ekspresi ulang HMGA2 menghambat gen TOP1, meningkatkan stabilitas telomer, dan menurunkan apoptosis. Hal ini menunjukkan bahwa HMGA2 berperan dalam memperkuat pertumbuhan sel kanker [4]. Selain itu, Mansoori et al. (2021) juga menemukan bahwa HMGA2 berperan dalam mengatur stabilitas DNA dan meningkatkan proliferasi sel kanker melalui penghambatan jalur apoptosis [5].

Walaupun penelitian mengenai HMGA2 menunjukkan hasil yang menjanjikan, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami korelasi antara ekspresi gen ini dengan perkembangan kanker serviks. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengukur korelasi antara ekspresi gen HMGA2 dengan distribusi dan intensitas ekspresinya pada jaringan kanker serviks. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengembangan strategi diagnosis dan terapi yang lebih efektif di masa depan.

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana korelasi antara gen HMGA2 pada jaringan kanker serviks, dan apakah terdapat perbedaan distribusi serta intensitas ekspresi HMGA2 kanker serviks?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengeksplorasi interaksi dan potensi penggunaan gen HMGA2 sebagai kandidat biomarker untuk skrining, diagnosis, dan pengukuran perkembangan kanker serviks, serta menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya yang berfokus pada pemeriksaan imunohistokimia.

Tujuan khusus

- Mengukur dan menilai korelasi ekspresi gen HMGA2 pada jaringan kanker serviks.
- Menganalisis distribusi dan intensitas ekspresi HMGA2 pada jaringan kanker serviks.

1.4. Batasan Penelitian

Penelitian ini dibatasi pada analisis ekspresi gen dan protein HMGA2 pada sampel biopsi jaringan kanker serviks yang diambil dari pasien yang terkonfirmasi kanker serviks secara histopatologi. Pemeriksaan histopatologi pada jaringan sampel tidak dilakukan sehingga ada kemungkinan jaringan tersebut bukan merupakan jaringan kanker serviks.

1.5. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Penelitian ini akan mengeksplorasi interaksi dan potensi penggunaan gen HMGA2 sebagai kandidat biomarker untuk skrining, diagnosis, dan pengukuran perkembangan kanker serviks. Tujuan tersebut terkait erat dan mendukung roadmap tim peneliti FK Trisakti, yang memiliki tujuan akhir untuk terwujudnya kedokteran presisi, serta sesuai dengna road map penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang berfokus pada pada penelitian Biomedik dan Perilaku Kesehatan sub-topik instrument diagnostik dengan memanfaatkan marker diagnostik dalam sel.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

[Kanker Serviks dan HPV

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita, terutama di negara-negara berkembang. Human Papillomavirus (HPV), khususnya tipe 16 dan 18, bertanggung jawab atas mayoritas kasus kanker serviks. HPV mengintegrasikan DNA virusnya ke dalam genom sel inang, yang kemudian menghasilkan protein onkogenik seperti E6 dan E7 yang berfungsi untuk menghambat protein penekan tumor, seperti p53 dan pRb. Proses ini menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan penghambatan apoptosis, sehingga sel-sel serviks menjadi karsinogenik [3]. Infeksi HPV sering kali menjadi faktor pendorong utama dalam perkembangan neoplasia intraepitelial serviks hingga menjadi kanker serviks invasif.

Mekanisme Molekuler HPV dalam Karsinogenesis

HPV menginfeksi sel-sel epitel melalui kontak langsung dengan kulit atau mukosa yang terluka. Virus ini menginfeksi sel-sel basal di lapisan epitel dan dapat bertahan dalam dua bentuk: sebagai episom di luar genom inang atau terintegrasi ke dalam genom inang. Pada infeksi risiko tinggi yang persisten, integrasi DNA virus ke dalam genom inang menyebabkan deregulasi protein pengendali siklus sel, sehingga memungkinkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali.Onkoprotein HPV utama yang terlibat dalam proses karsinogenesis adalah E6 dan E7. Keduanya menargetkan protein penekan tumor penting:

E6 berinteraksi dengan protein p53, yang bertanggung jawab atas perbaikan DNA dan apoptosis (kematian sel yang rusak). E6 menyebabkan degradasi p53, sehingga sel-sel yang rusak tidak mengalami apoptosis dan terus berkembang biak secara tidak terkendali [6].

E7 berikatan dengan protein retinoblastoma (Rb), yang mengendalikan siklus sel dengan menghambat progresi siklus sel pada fase G1. Inaktivasi Rb oleh E7 menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan merupakan faktor penting dalam transformasi seluler yang menyebabkan kanker [7].

Salah satu mekanisme penting lainnya adalah integrasi DNA HPV ke dalam genom sel inang. Ketika DNA virus terintegrasi, terjadi perubahan struktural pada genom seluler yang mengarah pada ketidakstabilan genetik. Proses ini berkontribusi pada deregulasi gen yang mengontrol pertumbuhan dan diferensiasi sel, sehingga mempercepat proses karsinogenesis [8].

Onkoprotein E6 juga berperan dalam aktivasi telomerase, enzim yang mempertahankan panjang telomer dan memungkinkan sel untuk memperpanjang masa hidupnya dengan membatasi kerusakan

DNA yang normal terjadi selama proses pembelahan sel. Aktivasi telomerase oleh E6 berkontribusi pada kemampuan sel kanker untuk berkembang biak secara terus menerus tanpa mengalami apoptosis [9].

HPV juga mampu menghindari deteksi oleh sistem kekebalan tubuh dengan menginduksi imunotoleransi pada inang. Proses ini melibatkan perubahan dalam aktivitas berbagai jenis sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan limfosit T. HPV dapat menurunkan respon imun adaptif, sehingga memungkinkan infeksi yang persisten dan berkembang menjadi kanker [10].

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa infeksi HPV dapat mengaktifkan jalur sinyal molekuler tertentu, seperti jalur STAT3 melalui autokrin sinyal Interleukin-6 (IL-6). Aktivasi jalur ini diketahui penting untuk proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker serviks. Hal ini memberikan peluang untuk mengembangkan terapi yang menargetkan jalur molekuler ini [11].

Imunorespons dan Persistensi HPV

Sebagian besar infeksi HPV bersifat sementara dan akan diatasi oleh sistem kekebalan tubuh dalam beberapa bulan hingga tahun. Namun, dalam sekitar 10-20% kasus, infeksi dapat bertahan dalam jangka waktu lama dan berpotensi menyebabkan kanker. Persistensi infeksi HPV seringkali terjadi karena virus mampu menghindari deteksi oleh sistem imun inang, terutama dengan menghambat respon imun adaptif melalui modulasi sel T regulator yang mencegah aktivasi imun yang efektif [12].

Ekspresi HMGA2 pada Kanker Serviks

Gen HMGA2 (High Mobility Group AT-hook 2) merupakan faktor transkripsi non-histon yang mengatur struktur kromatin dan ekspresi gen. Pada jaringan normal, HMGA2 umumnya diekspresikan selama embriogenesis dan hampir tidak ditemukan pada jaringan dewasa. Namun, pada berbagai jenis kanker termasuk kanker serviks, HMGA2 diekspresikan kembali secara berlebihan. Ekspresi HMGA2 yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan agresivitas kanker, termasuk kemampuan proliferasi sel kanker, migrasi, dan metastasis[13,14].

Studi oleh Wang et al. (2018) menunjukkan bahwa ekspresi HMGA2 yang tinggi pada kanker serviks berhubungan erat dengan peningkatan proliferasi dan migrasi sel melalui jalur sinyal ATR/Chk1. Penghambatan HMGA2 dengan siRNA menunjukkan penurunan aktivitas migrasi dan invasi, yang menegaskan pentingnya HMGA2 dalam perkembangan kanker serviks.

Selain itu, HMGA2 juga terlibat dalam proses transisi epitel ke mesenkim (EMT), yang memungkinkan sel kanker untuk bermigrasi dan membentuk metastasis. Studi oleh Mellone et al. (2008) mengidentifikasi bahwa HMGA2 dipengaruhi oleh protein onkogenik E6 dan E7 yang dihasilkan oleh HPV, memperlihatkan adanya hubungan langsung antara HPV dan ekspresi HMGA2 dalam karsinogenesis serviks[15].

Distribusi dan Intensitas Ekspresi HMGA2 pada Kanker Serviks

Distribusi dan intensitas ekspresi HMGA2 sangat signifikan dalam menentukan agresivitas kanker serviks. Penelitian oleh Gao & Xu (2010) menemukan bahwa ekspresi HMGA2 lebih tinggi pada kanker serviks squamous dibandingkan dengan jaringan serviks normal atau lesi prakanker. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi HMGA2 yang berlebihan dapat menjadi peristiwa awal dalam transformasi kanker serviks dan digunakan sebagai indikator untuk menilai risiko progresivitas kanker[16].

Penelitian lain oleh Wang et al. (2018) juga menunjukkan bahwa ekspresi HMGA2 yang tinggi ditemukan pada pasien dengan neoplasia intraepitelial serviks (CIN) tingkat lanjut, dan tingkat ekspresi ini terus meningkat seiring dengan perkembangan kanker. Hal ini menjadikan HMGA2 sebagai biomarker potensial dalam mendeteksi perkembangan lesi prakanker menjadi kanker invasif [14].

Resistensi terhadap Kemoterapi melalui HMGA2

HMGA2 juga berperan dalam resistensi terhadap kemoterapi pada kanker serviks. Shi et al. (2021) menemukan bahwa HMGA2 dapat memodulasi resistensi terhadap cisplatin, obat kemoterapi yang umum digunakan untuk kanker serviks. Studi tersebut menunjukkan bahwa fosforilasi HMGA2 yang dimediasi oleh CSNK2A1 berkontribusi terhadap resistensi sel kanker serviks terhadap cisplatin. Penghambatan HMGA2 dengan inhibitor CSNK2A1 meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap cisplatin, yang menunjukkan bahwa HMGA2 dapat menjadi target potensial dalam meningkatkan efektivitas terapi kanker serviks [17].

Korelasi Ekspresi HMGA2 dengan Prognosis Kanker Serviks

Ekspresi HMGA2 yang tinggi telah terbukti berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker serviks. Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi HMGA2 berhubungan dengan

peningkatan risiko metastasis dan progresivitas tumor, serta menurunkan tingkat kelangsungan hidup pasien [5]. Oleh karena itu, HMGA2 dianggap sebagai biomarker prognostik yang potensial, tidak hanya untuk mendeteksi kanker serviks, tetapi juga untuk memprediksi hasil klinis dan respons terhadap terapi.

Peran HMGA2 dalam Pengembangan Terapi Kanker Serviks

Dengan perannya yang signifikan dalam karsinogenesis dan resistensi terhadap terapi, HMGA2 dianggap sebagai target potensial dalam pengembangan terapi baru untuk kanker serviks. Intervensi terapeutik yang diarahkan untuk menghambat ekspresi HMGA2 dapat membantu mengurangi proliferasi sel kanker dan meningkatkan sensitivitas terhadap kemoterapi [14,17]. Ini membuka jalan bagi pengembangan terapi yang lebih efektif untuk pasien kanker serviks dengan ekspresi HMGA2 yang tinggi.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Pengambilan data dari ekspresi gen akan dilakukan di Laboratorium Biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jl. Kyai Tapa No.1, RT.5/RW.9, Tomang, Kec. Grogol petamburan, Kota Jakarta Barat.

Waktu penelitian

Penelitian akan di lakukan dari bulan November 2024 hingga Juli tahun 2025

3.2. Metode Penelitian

Bahan dan instrumen penelitian

- Lemari asam
- Tray
- Chamber inkubasi
- Object glass dengan preparat kanker serviks
- Xylol
- Alkohol 100%, 96%, 80%, 70%
- Buffer sitrat pH6
- Microwave
- PBS pH 7,4
- Blocking background sniper
- Antibodi primer (HMGA2)
- DHS 3%
- Kertas serap/saring

Cara kerja

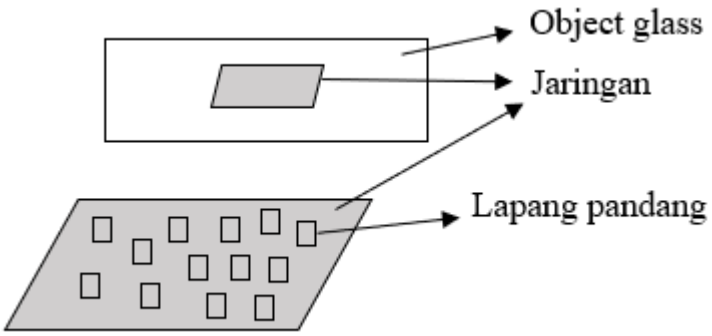
- **Imunohistokimia**

  Cara kerja yang akan dilakukan antara lain:

1. Deparafinisasi
2. Rendam preparat dalam *buffer citrat* dengan pemanasan 100˚C dalam microwave selama 15 menit, kemudian didiamkan sampai suhu ruang
3. Masukkan ke dalam *PBS* 3 kali pengulangan masing-masing 5 menit
4. Inkubasi 30 menit dengan *endogen peroksidase* 0,5%
5. Cuci dengan air mengalir 5 menit
6. Rendam kembali dengan *PBS* selama 5 menit

7. Tetesi dengan *protein block* dan inkubasi selama 10 menit dengan suhu ruang
8. Cuci dengan *PBS* 5 menit
9. Tetesi dengan antibodi primer dan inkubasi 12-16 jam
10. Cuci dengan *PBS* 4 x 5 menit
11. Teteskan dengan *Biotinylated goat anti-rabbit* dan inkubasi 10 menit
12. Cuci dengan *PBS* 4 x 5 menit
13. Teteskan *Streptavidin peroxidase* dan inkubasi 10 menit
14. Cuci dengan *PBS* 4 x 5 menit
15. Tambahkan 1 tetes *DAB chromogen* pada 1,5 ml *DAB substrate* lalu campur sampai rata, kemudian teteskan pada jaringan lalu inkubasi selama 10 menit
16. Siapkan air untuk mencuci, jika warna sudah coklat lalu masukkan kedalam air
17. Masukkan ke dalam *PBS* 4 x 5 menit
18. Warnai dengan *Hematoxylin* (sebagai *counterstain*)

- **Pengambilan gambar preparat**



Pengambilan gambar menggunakan skema untuk menentukan area yang terekspresi. Pada setiap jaringan dilakukan 20-40 lapang pandang secara acak di setiap bagian lalu ditandai dan difoto untuk selanjutnya di proses dengan menggunakan *ImageJ* [18].

3.3. Metode Analisis

Analisis gambar dengan ImageJ

Penilaian menggunakan ImageJ dilakukan setelah pengambilan gambar. Pada setiap gambar jaringan ditandai sebagai region of interest (ROI) untuk mengukur luas dan intensitas daerah yang terekspresi.

Pengolahan dan analisis data

Analisis univariat digunakan untuk menganalisis variabel bebas dan variabel tergantung yang diteliti dan disajikan dalam bentuk data. Variabel bebas yang dianalisis yaitu distribusi dan

intensitas ekspresi HMGA2 sedangkan variabel tergantung yang dianalisis yaitu gambaran histopatologi kanker serviks.

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai data dari dua kelompok, akan dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Kolmogorov-Smirnov. Jika data terdistribusi normal maka analisis penelitian ini menggunakan uji Independent T-test, dan apabila data tidak terdistribusi normal maka digunakan uji Mann-Whitney.

3.4. Indikator Capaian Penelitian

No	Indikator Kinerja Kegiatan	Target	Keterangan
1	Sampel terkumpul yang siap untuk dianalisis	100%	Sampel diambil dari subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi
2	Data ekspresi gen HMGA, dan distribusi dan intensitas ekspresi HMGA2 yang siap untuk dianalisa	100%	Data didapatkan dari hasil isolasi RNA dan jaringan serviks dari
3	Analisis data lengkap tersedia	100%	Analisis statistik dari hasil data yang dihasilkan pada langkah sebelumnya
4	Pembuatan laporan dan luaran	100%	• Laporan lengkap selesai • Bukti sertifikat Hak Cipta • Manuscript dengan status submitted pada jurnal terindex Sinta (S4)

BAB 4. JADWAL PENELITIAN

Lama Penelitian :9 bulan (antara 6 – 10 bulan)

Kegiatan	Mulai	Sampai
Pengusulan proposal oleh pelaksana	(02/10/2024)	(31/10/2024)
Rencana persiapan pelaksanaan	01/11/2024)	(28/11/2024)
Rencana pelaksanaan	(29/11/2024)	(30/04/2025)
Rencana monev	(01/05/2025)	(30/05/2025)
Rencana pengumpulan luaran	(02/06/2025)	(31/07/2025)
Rencana pengumpulan laporan akhir	(02/06/2025)	(31/07/2025)

BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB)

No	Komponen	Total
I.	**Biaya Langsung**	
A	Tenaga Ahli dan Tenaga Penunjang	7.125.000
B.1	Biaya bahan habis, peralatan, sewa peralatan	37.445.000
B.2	Perjalanan dan transport lokal	3.710.000
	Sub Total	48.280.000
II.	**Biaya Tidak Langsung**	
A	Laporan, Seminar, dan Publikasi	1.700.000
B	Forum Group Disscusion	0
	Sub Total	1.700.000
	TOTAL	**49.980.000**

DAFTAR PUSTAKA

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209–49. https://doi.org/10.3322/caac.21660.

[2] Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination - Review of Current Perspectives. J Oncol 2019;2019. https://doi.org/10.1155/2019/3257939.

[3] Gao G, Smith DI. Human Papillomavirus and the Development of Different Cancers. Cytogenet Genome Res 2017;150:185–93. https://doi.org/10.1159/000458166.

[4] Hu Z, Zhu D, Wang W, Li W, Jia W, Zeng X, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. Nat Genet 2015;47:158–63. https://doi.org/10.1038/ng.3178.

[5] Mansoori B, Mohammadi A, Ditzel HJ, Duijf PHG, Khaze V, Gjerstorff MF, et al. Hmga2 as a critical regulator in cancer development. Genes (Basel) 2021;12:1–23. https://doi.org/10.3390/genes12020269.

[6] Ma D, Huang Y, Song S. Inhibiting the HPV16 oncogene-mediated glycolysis sensitizes human cervical carcinoma cells to 5-fluorouracil. Onco Targets Ther 2019;12:6711–20. https://doi.org/10.2147/OTT.S205334.

[7] Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech 2019;1862:153–62. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2019.01.001.

[8] Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Rodríguez-Gutiérrez HF, Gómez-Macias GS, Fajardo-Ramírez OR, Treviño V, et al. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. Infection, Genetics and Evolution 2018;61:134–44. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.003.

[9] Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: Novel functions of E6 and E7 oncoproteins. Rev Med Virol 2009;19:97–113. https://doi.org/10.1002/rmv.605.

[10] Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer (Review). Oncol Lett 2015;10:600–6. https://doi.org/10.3892/ol.2015.3295.

[11] Morgan EL, Macdonald A. Autocrine STAT3 activation in hpv positive cervical cancer through a virus-driven Rac1— NFκB—IL-6 signalling axis. PLoS Pathog 2019;15. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007835.

[12] Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. Viruses 2017;9. https://doi.org/10.3390/v9080229.

[13] Hartanti MD, Dwi E, Rachmadhany A, Tazkiatul I, Mustopa I, Syaputra E, et al. High mobility group at-hook expression is elevated in cervical cancer Home Proles Research units Research output Equipments Projects F. International Journal of Pharmaceutical Research 2020;4:2332–8.

[14] Wang L, Shen H, Zhu D, Feng B, Yu L, Tian X, et al. Increased high mobility group A 2 expression promotes transition of cervical intraepithelial neoplasm into cervical cancer. Oncotarget 2018;9:7891–901.

[15] Mellone M, Rinaldi C, Massimi I, Petroni M, Veschi V, Talora C, et al. Human papilloma virus-dependent HMGA1 expression is a relevant step in cervical carcinogenesis. Neoplasia 2008;10:773–81. https://doi.org/10.1593/neo.08462.

[16] Shu-Jun G, Qiulan X. Expression and clinical signicance of HMGA2 in cervical intraepithelial neoplasms and cervical cancer Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics UNKNOWN

SJR score Quality indicators. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics 2010:216–8. https://doi.org/https://consensus.app/papers/expression-significance-hmga2-cancer-shujun/3e09d4e8c4c65ae5bef843a5c2baa6c5/?utm_source.

[17] Shi Z, Wu D, Xu H, Yang J, Sun X. CSNK2A1-mediated phosphorylation of HMGA2 modulates cisplatin resistance in cervical cancer. FEBS Open Bio 2021;11:2245–55. https://doi.org/10.1002/2211-5463.13228.

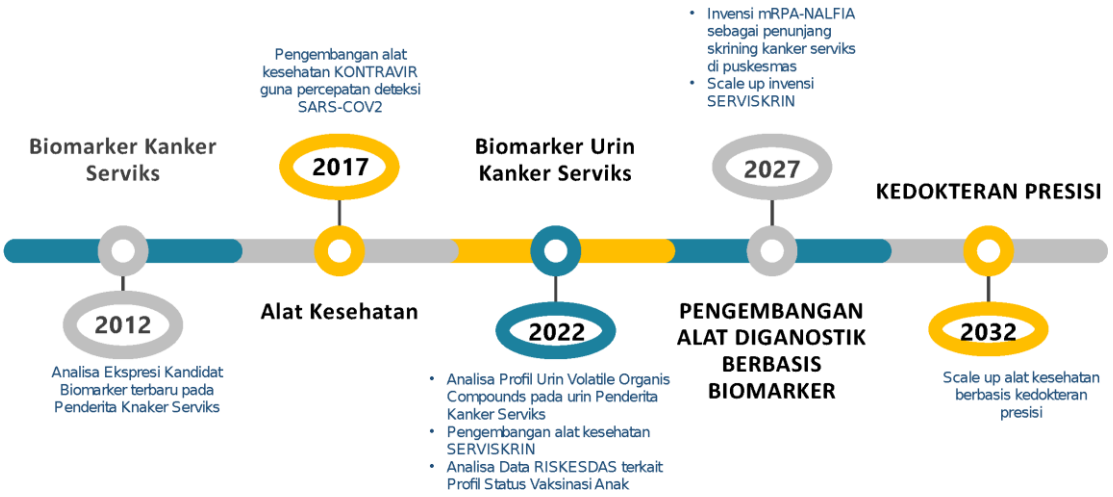
[18] Hartanti MD, Hummitzsch K, Irving-Rodgers HF, Bonner WM, Copping KJ, Anderson RA, et al. Morphometric and gene expression analyses of stromal expansion during development of the bovine fetal ovary. Reprod Fertil Dev 2018;31:482–95. https://doi.org/10.1071/RD18218.

…

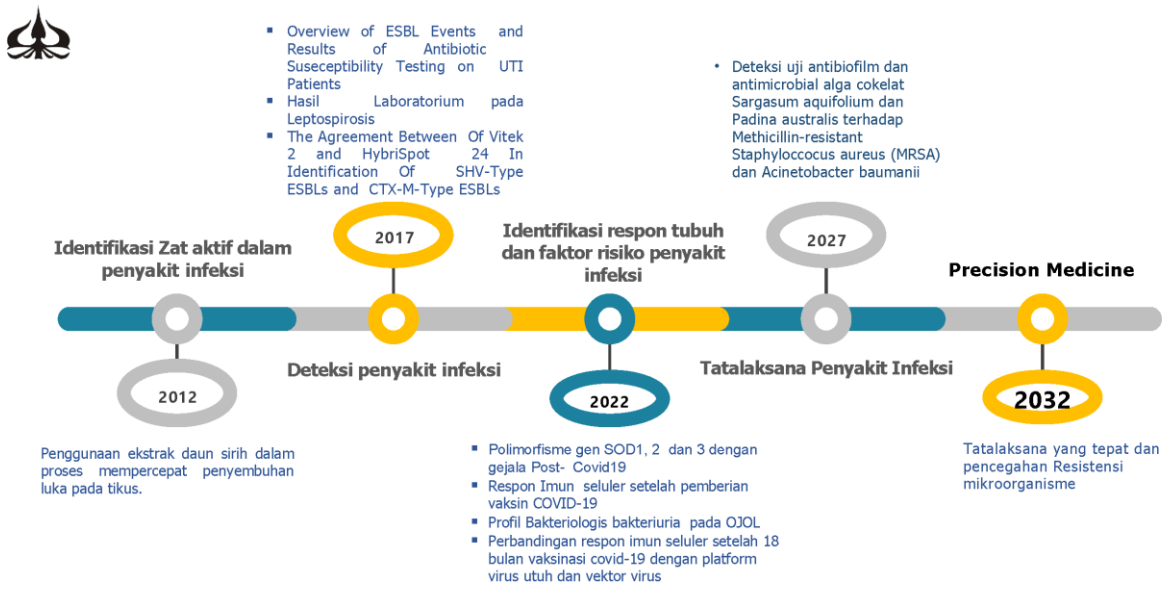
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN



PETA JALAN PENELITIAN <dr. Sisca, M.Biomed>



PETA JALAN PENELITIAN <dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D>



***ROAD MAP* PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

<*dr. Jihan Samira, M.Pd.Ked, SpMK*>, <*2603*>, <*0304127601*>

LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN

SURAT PERNYATAAN BERKOMITMEN

PELAKSANAAN PENELITIAN TAHUN AKAD TA 2024/2025

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : dr. Sisca, M.Biomed

NIDN/NIDK : 0305068405/3560

Judul Penelitian : Korelasi Dan Perbandingan Ekspresi Gen Hmga2 Dengan Distribusi Dan Intensitas Ekspresi Hmga2 Pada Kanker Serviks

No. Rekening BNI :394850731

Menyatakan

Bersedia/Berkomitmen

Untuk Menyusun dan menyerahkan Laporan Kegiatan Penelitian dengan Luaran sebagai berikut:

- Nasional Terakreditasi (SINTA 4)
- Hak Kekayaan Intelektual (Hak Cipta)

Jakarta, 21 Oktober 2024

Mengetahui	Yang menyatakan
Ketua DRPMF Fakultas	Ketua Peneliti
(Dr.dr. Verawati Sudarma, M.Gizi, Sp.GK)	(dr. Sisca, M.Biomed)