



JNPH

Volume 13 No. 2 (Oktober 2025)

© The Author(s) 2025

KORELASI LEVEL EKSPRESI GEN HMGA2 DENGAN DISTRIBUSI DAN INTENSITAS PROTEIN HMGA2 PADA KANKER SERVIKS

CORELLATION BETWEEN HMGA2 GEN EXPRESSION LEVEL AND DISTRIBUTION AND INTENSITY OF HMGA2 PROTEIN IN CERVICAL CANCER

SISCA, MONICA DWI HARTANTI, JIHAN SAMIRA, MILADYA SYAMSU,
KIRANA RESTIGALUH

FAKULTAS KEDOKTERAN, UNIVERSITAS TRISAKTI, JAKARTA

PENELITI INDEPENDEN, JAKARTA

Email: sisca@trisakti.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: 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. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi korelasi antara ekspresi gen HMGA2 dengan distribusi dan intensitas ekspresinya pada jaringan kanker serviks. 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. Hasil: Berdasarkan data demografi sampel penelitian, karakteristik usia responden menunjukkan bahwa sebagian besar sampel berada dalam rentang usia 45–59 tahun (60%), diikuti oleh kelompok usia di atas 60 tahun (30%), dan kelompok usia 19–44 tahun sebagai yang paling sedikit (10%). Walaupun secara kuantitatif tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$), namun secara kualitatif, distribusi dan intensitas ekspresi HMGA2 memiliki perbedaan. Terdapat korelasi positif kuat dan signifikan antara ekspresi mRNA HMGA2 dengan intensitas ekspresi protein HMGA2 pada jaringan kanker serviks ($r = 0,8175$; $p = 0,0247$). Demikian halnya dengan ekspresi mRNA HMGA2 yang memiliki korelasi positif kuat dengan distribusi area ekspresi protein HMGA2 ($r = 0,6684$; $p = 0,1007$), namun tidak signifikan. Kesimpulan: Terdapat korelasi positif yang kuat antara ekspresi mRNA HMGA2 dengan intensitas dan distribusi protein HMGA2, walaupun tidak ditemukan korelasi yang signifikan pada distribusi protein HMGA2.

Kata Kunci: Kanker Serviks, Gen HMGA2, Biomarker, qPCR, Imunohistokimia (IHC)

ABSTRACT

Intoduction: Cervical cancer is the leading cause of cancer-related death among women, with infection by Human Papillomavirus (HPV) types 16 and 18 as the main risk factors. Delayed diagnosis and lack of effective screening programs cause most cervical cancer cases to be detected at advanced stages, making effective treatment difficult. The HMGA2 gene, which plays an important role in carcinogenesis, has been studied as a potential biomarker for early detection and assessment of cervical cancer progression. Therefore, this study focuses on measuring the expression of the HMGA2 gene as well as the distribution and intensity of its expression in cervical cancer tissue. This study aims to explore the correlation between HMGA2 gene expression and the distribution and intensity of its expression in cervical cancer tissue. **Methods:** This study uses an experimental laboratory method by analyzing HMGA2 gene expression through qPCR techniques and the distribution and intensity of HMGA2 protein using immunohistochemistry (IHC). The samples used in this study are biopsy results of cervical cancer tissue confirmed histopathologically. **Results:** Based on the demographic data of the study samples, the age characteristics of respondents show that most samples are in the age range of 45–59 years (60%), followed by the group over 60 years old (30%), and the 19–44 years age group as the least (10%). Although quantitatively there was no significant difference ($p > 0.05$), qualitatively, the distribution and intensity of HMGA2 expression showed differences. There is a strong and significant positive correlation between HMGA2 mRNA expression and the intensity of HMGA2 protein expression in cervical cancer tissue ($r = 0.8175$; $p = 0.0247$). Similarly, HMGA2 mRNA expression has a strong positive correlation with the distribution area of HMGA2 protein expression ($r = 0.6684$; $p = 0.1007$), but this was not significant. **Conclusion:** There is a strong positive correlation between HMGA2 mRNA expression and the intensity and distribution of HMGA2 protein, although no significant correlation was found for the distribution of HMGA2 protein.

Keywords: Cervical Cancer, HMGA2 Gen, Biomarker, qPCR, Immunohistochemistry (IHC)

PENDAHULUAN

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. 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.

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.

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. Selain itu, Mansoori et al. (2021) juga menemukan bahwa HMGA2 berperan dalam mengatur stabilitas DNA dan meningkatkan proliferasi sel kanker melalui penghambatan jalur apoptosis.

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.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk menganalisis ekspresi gen HMGA2 serta distribusi dan intensitas ekspresi protein HMGA2 pada jaringan kanker serviks.

Pengumpulan Sampel

Sampel jaringan kanker serviks diperoleh dari hasil biopsi yang telah dikonfirmasi secara histopatologi. Subjek penelitian adalah pasien dengan diagnosis kanker serviks yang menjalani biopsi di fasilitas kesehatan terkait. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan jaringan kanker serviks yang masih tersedia dalam blok parafin. Sampel yang memenuhi

kriteria kemudian diambil secara purposive untuk dianalisis lebih lanjut. Jaringan biopsi yang telah diproses menjadi blok parafin diiris menjadi preparat tipis untuk analisis imunohistokimia. Preparat kemudian disiapkan untuk proses pewarnaan dengan deparafinisasi dan rehidrasi bertahap menggunakan larutan xylene dan alkohol dengan konsentrasi menurun hingga air.

Prosedur Imunohistokimia (IHC)

Preparat jaringan parafin dilakukan antigen retrieval dengan pemanasan menggunakan buffer sitrat (pH 6,0) pada suhu 100°C selama 15 menit menggunakan microwave, kemudian didinginkan pada suhu ruang. Preparat dicuci dengan phosphate buffered saline (PBS) dan diinkubasi dengan larutan penghambat peroksidase endogen 0,5% selama 30 menit. Setelah pencucian PBS, preparat ditetesi protein block selama 10 menit untuk mengurangi reaksi nonspecific, kemudian diinkubasi dengan antibodi primer HMGA2 pada suhu 4°C selama 12–16 jam. Preparat dicuci kembali dan diinkubasi dengan biotinylated goat anti-rabbit secondary antibody selama 10 menit, dilanjutkan dengan inkubasi streptavidin peroksidase selama 10 menit. Deteksi protein dilakukan dengan penambahan larutan DAB chromogen dan substrate selama 10 menit hingga muncul warna coklat sebagai tanda positif. Preparat dicuci dan diwarnai dengan hematoksin sebagai counterstain sebelum diamati menggunakan mikroskop.

Pengambilan Gambar dan Analisis Data

Pengambilan gambar dilakukan secara acak pada 20–40 lapang pandang tiap preparat menggunakan mikroskop digital. Gambar dianalisis menggunakan perangkat lunak ImageJ untuk mengukur luas dan intensitas ekspresi protein HMGA2 pada region of interest (ROI).

Analisis Ekspresi Gen HMGA2

Ekspresi mRNA gen HMGA2 dianalisis menggunakan teknik quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) di Laboratorium Biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Analisis Statistik

Data dianalisis menggunakan analisis univariat untuk deskripsi variabel, dan analisis bivariat untuk hubungan antara ekspresi gen dan protein HMGA2. Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov digunakan untuk menentukan uji statistik yang sesuai, yaitu Independent T-test untuk data normal dan Mann-Whitney untuk data tidak normal.

HASIL PENELITIAN

Data Demografi Sampel

Tabel 1 menyajikan data demografi sampel penelitian. Mayoritas responden berada pada rentang usia 45–59 tahun (60%), diikuti oleh kelompok usia >60 tahun (30%) dan 19–44 tahun (10%). Distribusi stadium kanker serviks menunjukkan bahwa 40% pasien berada pada stadium II, 30% pada stadium I, dan 30% pada stadium III.

Tabel 1. Data Demografi Sampel Penelitian

Kriteria	Jumlah (n)	%
Usia		
19 – 44 Tahun	1	10
45 – 59 Tahun	6	60
>60 Tahun	3	30
Stadium Kanker		
Serviks	3	30
Stadium I	4	40
Stadium II	3	30
Stadium III		

Distribusi dan Intensitas Ekspresi HMGA2 pada Jaringan Kanker Serviks

Tabel 2 memperlihatkan peningkatan mean \pm SD distribusi dan intensitas ekspresi HMGA2 pada stadium yang lebih tinggi.

Distribusi ekspresi meningkat dari $20.976 \pm 5.501 \mu\text{m}^2$ pada stadium I menjadi $31.958 \pm 14.190 \mu\text{m}^2$ pada stadium III, sementara intensitas meningkat dari $134,1 \pm 10,61$ pixel menjadi $152,7 \pm 6,40$ pixel. Namun, analisis One-way ANOVA menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik untuk distribusi ($p = 0,4720$) dan hampir signifikan untuk intensitas ($p = 0,0506$).

Tabel 2. Data Distribusi dan Intensitas Ekspresi HMGA2

Parameter	Stadium I	Stadium II	Stadium III	P value*
Distribusi (μm^2)	20.976 ± 5.501	22.252 ± 12.533	31.958 ± 14.190	0,472
Intensitas (pixel)	$134,1 \pm 10,61$	$145,8 \pm 5,46$	$152,7 \pm 6,40$	0,0506

* Uji One-way ANOVA. Data disajikan dalam mean \pm SD

Korelasi Ekspresi mRNA HMGA2 dengan Distribusi dan Intensitas Protein HMGA2

Terdapat korelasi positif signifikan antara ekspresi mRNA HMGA2 dengan intensitas protein HMGA2 ($r = 0,8175$; $p = 0,0247$), menunjukkan bahwa peningkatan transkrip HMGA2 diikuti oleh peningkatan protein yang terakumulasi dalam sel. Sebaliknya, korelasi antara ekspresi mRNA dengan distribusi area protein HMGA2 positif namun tidak signifikan ($r = 0,6684$; $p = 0,1007$), yang mengindikasikan bahwa distribusi protein juga dipengaruhi oleh regulasi post-translasi dan faktor eksternal seperti terapi.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data demografi, mayoritas pasien dalam penelitian ini berada pada rentang usia 45–59 tahun (60%), diikuti oleh kelompok usia di atas 60 tahun (30%) dan usia muda 19–44 tahun (10%). Temuan ini konsisten dengan studi sebelumnya yang menunjukkan prevalensi kanker serviks lebih tinggi pada kelompok usia paruh baya hingga lanjut usia (6,7). Faktor risiko kumulatif

seperti paparan jangka panjang terhadap faktor pemicu, perubahan hormonal, serta penurunan fungsi sistem imun pada usia lanjut dapat meningkatkan kerentanan terhadap kanker serviks (8,9). Meskipun faktor risiko utama kanker serviks berkaitan dengan perilaku seksual di usia muda, perjalanan penyakit yang lambat dan kemungkinan keterlambatan diagnosis pada usia lanjut menjelaskan tingginya kasus pada kelompok usia ini.

Analisis distribusi dan intensitas ekspresi HMGA2 menunjukkan tren peningkatan nilai mean pada stadium yang lebih tinggi, meskipun perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Peningkatan intensitas yang mendekati signifikansi ($p = 0,0506$) mengindikasikan adanya perubahan morfologi dan proliferasi sel yang lebih agresif pada stadium lanjut. Temuan ini memberikan gambaran bahwa perkembangan kanker serviks tidak hanya berkaitan dengan usia pasien, tetapi juga perubahan karakteristik jaringan yang dapat diidentifikasi melalui ekspresi biomarker seperti HMGA2. Namun, ketidaksignifikanan ini dapat dipengaruhi oleh faktor eksternal, seperti pengaruh terapi radioterapi atau kemoterapi yang dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis, sehingga mempengaruhi ekspresi HMGA2 (10-12).

Korelasi positif signifikan antara ekspresi mRNA HMGA2 dengan intensitas protein HMGA2 ($r = 0,8175$; $p = 0,0247$) mendukung hipotesis bahwa peningkatan transkrip HMGA2 berkontribusi langsung pada peningkatan protein yang terakumulasi dalam sel, terutama di nukleus dan sitoplasma. Intensitas protein yang meningkat ini merefleksikan peran HMGA2 sebagai faktor regulator transkripsi yang mengatur proliferasi, migrasi, dan agresivitas sel kanker (13). Sebaliknya, korelasi antara ekspresi mRNA dan distribusi protein HMGA2 positif namun tidak signifikan ($r = 0,6684$; $p = 0,1007$), menunjukkan bahwa distribusi protein dipengaruhi oleh mekanisme regulasi post-translasi yang kompleks.

Regulasi post-translasi HMGA2 melalui fosforilasi, ubiquitinasi, sumoilasi, dan metilasi memainkan peran penting dalam mengatur stabilitas, aktivitas, dan lokasi subseluler protein setelah sintesis (14,15). Modifikasi ini memungkinkan sel kanker untuk mengatur aktivitas HMGA2 secara dinamis sesuai kebutuhan biologis, termasuk proliferasi cepat dan adaptasi terhadap stres mikro lingkungan tumor. Selain itu, terapi radiasi dan kemoterapi dapat memodulasi pola modifikasi ini, sehingga mempengaruhi distribusi dan fungsi protein HMGA2 (13). Oleh karena itu, meskipun ekspresi mRNA berkorelasi kuat dengan intensitas protein, distribusi protein yang meluas tidak selalu mengikuti pola yang sama karena pengaruh regulasi post-translasi dan faktor eksternal lainnya.

KESIMPULAN

Ekspresi HMGA2 pada mRNA dan protein cenderung meningkat seiring stadium kanker serviks, dengan korelasi signifikan antara ekspresi mRNA dan intensitas protein. Distribusi protein dipengaruhi regulasi post-translasi sehingga tidak selalu sejalan dengan mRNA. HMGA2 berpotensi sebagai biomarker perkembangan kanker serviks.

SARAN

Penelitian lanjutan dengan sampel lebih besar dan fokus pada regulasi post-translasi HMGA2 diperlukan. Pengembangan terapi target HMGA2 dan peningkatan deteksi dini kanker serviks sangat dianjurkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening, and vaccination - Review of current perspectives. *Journal of Oncology*, 2019, Article 3257939.

- <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
- Gao, G., & Smith, D. I. (2017). Human papillomavirus and the development of different cancers. *Cytogenetic and Genome Research*, 150(3-4), 185–193. <https://doi.org/10.1159/000458166>
- Gao, X., Dai, M., Li, Q., et al. (2017). HMGA2 regulates lung cancer proliferation and metastasis. *Thoracic Cancer*, 8(5), 501–510. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12476>
- Gao, Y., Ma, J., Gao, F., et al. (2013). The evaluation of older patients with cervical cancer. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 783–788. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45613>
- Hartanti, M. D., Dwi, E., Rachmadhany, A., Tazkiatul, I., Mustopa, I., Syaputra, E., et al. (2020). High mobility group at-hook expression is elevated in cervical cancer. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 4, 2332–2338. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.322>
- Hu, Z., Zhu, D., Wang, W., Li, W., Jia, W., Zeng, X., et al. (2015). Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nature Genetics*, 47(2), 158–163. <https://doi.org/10.1038/ng.3178>
- Li, M. Y., Liu, J. Q., Chen, D. P., et al. (2017). Radiotherapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma via the ATM and Smad pathways. *Cancer Biology & Therapy*, 18(9), 681–693. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1360442>
- Ma Q, Ye S, Liu H, Zhao Y, Mao Y, Zhang W. HMGA2 promotes cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition. *Front Oncol*. 2024 Feb 1;14:1320887. doi: 10.3389/fonc.2024.1320887. PMID: 38361784; PMCID: PMC10867147.
- Mansoori, B., Mohammadi, A., Ditzel, H. J., Duijf, P. H. G., Khaze, V., Gjerstorff, M. F., et al. (2021). HMGA2 as a critical regulator in cancer development. *Genes*, 12(2), 269. <https://doi.org/10.3390/genes12020269>
- Maruyama T, Saito K, Higurashi M, Ishikawa F, Kohno Y, Mori K, Shibamura M. HMGA2 drives the IGFBP1/AKT pathway to counteract the increase in P27KIP1 protein levels in mtDNA/RNA-less cancer cells. *Cancer Sci*. 2023 Jan;114(1):152-163. doi: 10.1111/cas.15582. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36102493; PMCID: PMC9807519.
- Mehrdad Hashemi, Mohsen Rashidi, Kiavash Hushmandi, Timo L.M. ten Hagen, Shokooh Salimimoghadam, Afshin Taheriazam, Maliheh Entezari, Mojtaba Falahati, HMGA2 regulation by miRNAs in cancer: Affecting cancer hallmarks and therapy response, *Pharmacological Research*, Volume 190, 2023, 106732, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106732>.
- Sreedevi, A., Javed, R., & Dinesh, A. (2015). Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *International Journal of Women's Health*, 7, 405–414. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S50001>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Walker, S., & Hamilton, W. (2017). Risk of cervical cancer in symptomatic women aged ≥ 40 in primary care: A case-control study using electronic records. *European Journal of Cancer Care*, 26(3), e12706. <https://doi.org/10.1111/ecc.12706>
- World Health Organization. (2022). Cervical cancer. WHO. Retrieved May 11, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>