

Pengenalan Peran dan Mekanisme *John Cunningham Virus* pada Penyakit *Progressive Multifocal Leucoencephalopathy*

Jessie Theresia Caroline
Supri Irianti Handayani

Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia

ABSTRAK

Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) merupakan suatu penyakit infeksi pada susunan saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh reaktivasi *JC virus* (*John Cunningham virus*, JCV). JCV merupakan jenis poliomavirus pada manusia, non-envelop, kecil (45nm), *icosahedral*, dan memiliki genom *circular double-stranded DNA*. JCV disusun oleh 72 kapsomer dan mengandung 3 regio, yaitu regio awal, regio *non-coding*, dan regio akhir. Interaksi JCV dengan sel *host* melalui reseptor *N-linked glycoprotein* yang mengandung $\alpha 2,3$ atau $\alpha 2,6$ -linked *sialic acid* dan koreseptor serotonin *5-hydroxytryptamine_{2A}* (reseptor 5-HT_{2A}). Reseptor 5-HT_{2A} berhubungan dengan endositosis JCV melalui *clathrin-dependent endocytosis*. Reseptor 5-HT_{2A} memiliki 5 sisi *N-linked glycosylation* yang mengatur fungsi dari reseptor serotonin. Inhibisi reseptor endositosis akan mengurangi resiko infeksi. Diagnosis PML dapat ditegakkan melalui gejala klinis, *computed tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI), dan pemeriksaan cairan serebrospinalis dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Namun baku emas untuk diagnosis PML adalah pemeriksaan histopatologi dengan biopsi otak. Tidak ada spesifik terapi untuk PML. Namun, pasien dengan HIV, apabila diberi *highly active antiretroviral therapy* (HAART) dosis optimal akan meningkatkan *1-year survival rate*. Terapi imun dapat memberikan *clinical outcome* yang lebih baik. Inhibitor reseptor serotonin merupakan obat yang potensial untuk manahan infeksi JCV, namun hal ini pun masih anekdot. Prognosis PML *1-year survival rate* meningkat 50% setelah era HAART.

Kata kunci: JCV, reseptor 5-HT_{2A}, PML

PENDAHULUAN

JC virus (*John Cunningham virus*, JCV) pertama kali diisolasi dari otak pasien yang mengidap *progressive multifocal leucoencephalopathy* (PML) oleh Padgett et al. pada tahun 1971, kemudian diberi nama JCV sesuai dengan inisial pasien "J.C".^{1,2} JCV tersebar dimana-mana di seluruh dunia, termasuk populasi yang sedikit pajanan dengan infeksi lain dan terisolasi secara geografis. JCV tidak menyebabkan penyakit pada orang yang imunokompeten.^{1,3}

Infeksi primer JCV terjadi pada anak-anak. *Seroprevalence* terdeteksi 50% pada remaja usia 10-15 tahun dan meningkat dengan bertambahnya usia. Populasi dewasa memiliki seropositif terhadap JCV sebesar 70-90%.^{1,3} Transmisi JCV belum diketahui secara jelas, namun transmisi diperkirakan melalui respirasi. Hal ini diperkuat dengan ditemukannya DNA JCV pada sel B dan sel stroma di tonsil dan orofaring. Cara transmisi lain yang memungkinkan adalah urino-oral, transplasenta, transfusi darah dan transplantasi organ.³

JCV umumnya berhubungan dengan PML dan terjadi karena reaktivasi JCV pada saat sistem imun *host* terganggu. Massachusetts General Hospital, MA, USA melaporkan dari 61 pasien PML, 48 mempunyai *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) dan 11 mempunyai penyakit hematologi. Studi di National US menganalisa 9675 pasien PML dari tahun 1998 sampai 2005, mendapatkan hasil 7934 pasien (82%) dengan *human immunodeficiency virus* (HIV), 813 pasien (8%) dengan keganasan hematologi, 274 pasien (3%) dengan kanker organ solid dan 43 pasien (0,44%) dengan penyakit rematologi.⁴

Interaksi JCV dengan sel *host* melalui reseptor *N-linked glycoprotein* yang mengandung $\alpha 2,3$ atau $\alpha 2,6$ -linked *sialic acid* dan koreseptor serotonin *5-hydroxytryptamine2A* (reseptor 5-HT2A).⁵ Reseptor 5-HT2A memiliki 5 sisi *N-linked glycosylation* yang penting untuk ekspresi, pengikatan *ligand*, dan fungsi dari reseptor. Timbul pendapat bahwa reseptor antagonis yang menghambat proses masuknya virus dapat menjadi terapi PML yang disebabkan oleh infeksi JCV. Melissa S. Maginnis *et al.* melakukan penelitian pada pasien yang diberi terapi dengan inhibitor *N-linked glycosylation* mengurangi infeksi JCV.⁶ Souichi *et al.* melakukan penelitian dengan memberikan terapi pada sel yang terinfeksi JCV dengan *ketanserin* dan *ritanserin* yang merupakan antagonis reseptor 5-HT2A menghambat infeksi JCV.⁷ Namun terapi PML dengan antagonis reseptor 5-HT2A masih dikatakan anekdot. Penelitian yang membandingkan *1-year survival rate* pada pasien PML yang diterapi dengan *mirtazapine* yang juga merupakan inhibitor reseptor 5-HT2A 62% dari 14 pasien dengan pasien PML yang tidak diterapi 45% dari 11 pasien tidak memberikan perbedaan yang signifikan ($p=0.45$).⁴

Berdasarkan data di atas, maka dibuatlah tinjauan pustaka ini dengan tujuan mempelajari peran dan mekanisme JCV pada penyakit PML untuk kepentingan terapi.

John Cunningham Virus

JCV merupakan jenis poliomavirus pada manusia yang merupakan keluarga *Papovaviridae*. Poliomavirus merupakan virus non-envelop, kecil (45nm), *icosahedral*, dan memiliki genom *circular double-stranded* DNA. Genom ini mengandung 5000 pasang basa, terdiri dari 88% protein dan 12% DNA. JCV

disusun oleh 72 kapsomer dan mengandung 3 regio, yaitu regio awal, regio *non-coding*, dan regio akhir. Regio awal terletak berlawanan dengan arah jarum jam, sedangkan regio *non-coding* dan regio akhir terletak searah dengan jarum jam.^{1,2-4,8}

Regio awal mengkode antigen T besar (T Ag besar), antigen t kecil (t Ag kecil), T'135, T'136, dan T'165. T Ag besar berperan dalam regulasi transkripsi mRNA, replikasi DNA dan promosi pertumbuhan sel yang berperan dalam infeksi. t Ag kecil berperan dalam replikasi DNA. T'135, T'136, dan T'165 berperan dalam memperkuat fungsi T Ag besar dalam replikasi DNA. Regio *non-coding* (regio regulator) berdampingan dengan regio awal dan mengandung faktor transkripsi. Regio *non-coding* terdiri dari promoter Mad-1 yang merupakan awal mula terjadinya replikasi DNA. Promoter Mad-1 terdiri dari pengulangan 98-bp. Regio *non-coding* memiliki beberapa *binding sites* untuk *nuclear factors* yang mempunyai peranan penting dalam transkripsi JCV. Delesi, duplikasi, insersi, dan penyusunan ulang pada regio *non-coding* terjadi apabila *host* dalam keadaan immunosupresi dan berhubungan dengan virulensi JCV. Sekuens dari regio *non-coding* dinamakan *archetype*, dimana dapat dideteksi dari JCV yang diisolasi dari sel ginjal. *Archetype* yang mengalami penyusunan ulang dapat dideteksi di otak dan cairan serebrospinalis pada pasien PML. Regio akhir terjadi setelah replikasi DNA dan mengkode *viral protein 1* (VP1), *viral protein 2* (VP2), *viral protein 3* (VP3), dan agnoprotein.³⁻⁵ VP1 merupakan kapsid protein mayor yang mengandung epitop untuk mengenali antibodi dan berperan dalam proses masuknya JCV pada sel *host*.⁹ VP2 dan VP3 merupakan kapsid protein minor yang penting dalam proses propagasi DNA. VP1 dihubungkan dengan VP2 dan VP3 melalui elongasi *carboxyl-terminus* (C-terminal) untuk membentuk kapsid virus.¹⁰ Agnoprotein terletak di sitoplasma dan berperan sebagai viroporin.¹¹ Agnoprotein berhubungan langsung dengan T Ag besar dan dapat melakukan downregulasi pada T Ag besar. Agnoprotein juga berperan untuk regulasi transkripsi dan translasi JCV serta untuk *repair* DNA.¹²

Mekanisme Infeksi John Cunningham Virus

Siklus hidup JCV berawal dari penempelan JCV dengan reseptor permukaan

pada sel *host*, kemudian melalui kompartemen sel menuju nukleus yang merupakan tempat transkripsi dan replikasi genom virus. Setelah itu membentuk virion baru dan virus keluar melalui lisis sel.^{5,13}

Reseptor JCV pada sel *host* adalah *N-linked glycoprotein* yang mengandung $\alpha 2,3$ atau $\alpha 2,6$ -linked *sialic acid* dan koreseptor 5-HT2A. JCV berikatan dengan reseptor *sialic acid* dimediasi oleh VP1 yang merupakan kapsid protein terluar. Setelah JCV berikatan dengan reseptor *N-linked glycoprotein* yang mengandung $\alpha 2,3$ atau $\alpha 2,6$ -linked *sialic acid*, kemudian JCV berikatan dengan koreseptor 5-HT2A. Setelah itu JCV masuk ke sel *host* melalui *clathrin-dependent endocytosis*, kemudian masuk ke endosom dan dilanjutkan ke kaveosom.^{5,14} Proses infeksi dan masuknya JCV harus dalam keadaan pH endosom yang asam. Selanjutnya JCV akan masuk ke retikulum endoplasma dan disini JCV akan mengalami penyusunan ulang struktur protein sehingga membentuk *viral uncoating*. Setelah itu *viral uncoating* akan translokasi ke sitosol dan membawa genom ke nukleus. Pada nukleus terjadi transkripsi regio awal, kemudian dilanjutkan dengan replikasi DNA virus dan transkripsi regio akhir. Promoter Mad-1 berfungsi untuk mengatur ekspresi gen regio awal dan akhir. Promoter virus ini akan menyebabkan transkripsi gen regio awal dengan bantuan faktor transkripsi sel seperti *activator protein 1* (AP1), *neurofibromin* (NF-1), *nuclear factor-kappa B* (NF-kB), *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT), dan *Y-box-binding protein-1* (YB-1). Faktor transkripsi sel ini juga berfungsi untuk mengatur ekspresi gen. mRNA JCV yang terbentuk akan terbagi menjadi T Ag besar, t Ag kecil, T'135, T'136, dan T'165 yang kemudian akan saling memperkuat untuk terjadinya replikasi DNA JCV. T Ag besar yang terbentuk juga menyebabkan supresi pada proses transkripsi gen regio awal dan memulai transkripsi gen regio akhir membentuk VP1, VP2, VP3 dan agnoprotein. Agnoprotein bekerja sama dengan T Ag besar dalam meregulasi transkripsi dan replikasi DNA JCV. VP1, VP2, dan VP3 akan membentuk virion baru, sedangkan agnoprotein keluar ke dalam sitoplasma. Setelah virion baru terbentuk, virus melepaskan diri dari sel *host* melalui lisis sel atau dapat juga melalui viroporin.^{5,9-14}

Reseptor serotonin 5-hydroxytryptamine2A

Reseptor 5-HT2A merupakan salah satu bentuk *G-protein-coupled receptor* (GPCR) yang merupakan keluarga besar reseptor serotonin 5-HT. GPCR merupakan reseptor yang terdiri dari protein dan berperan dalam transduksi sinyal untuk melewati membran sel dan juga dapat menyebabkan berbagai penyakit. Reseptor 5-HT2A pertama kali diidentifikasi dari hibridisasi reseptor 5-HT2C. Reseptor ini memiliki kesamaan sekuens dengan kelompok lain pada subfamili 5-HT2 (5-HT2B dan 5HT2C).¹⁵

Reseptor 5-HT2A diekspresikan pada susunan saraf pusat (SSP, seperti pada astrosit dan oligodendrosit), sel epitel ginjal, sel stroma tonsil, limfosit B, dan platelet. Reseptor ini paling banyak diekspresikan pada lapisan korteks kelima, yaitu pada neuron piramidal di frontal, orbital dan parietal.^{15,16}

Reseptor 5-HT2A mengaktivasi *phospholipase C* (PLC) melalui G protein 11 (Gq) dan menyebabkan akumulasi *inositol triphosphate* (Ip3) dan *di-acylglycerol* (n(DAG)) yang kemudian mengaktivasi protein kinase C (PKC). Peningkatan IP3 dalam sitoplasma menyebabkan pelepasan kalsium dari retikulum endoplasma. Hal ini merupakan aktivasi karakteristik dari GPCR.^{15,17}

Reseptor 5-HT2A mempunyai sifat *functional selectivity* dimana apabila berikatan dengan *ligand* yang berbeda, maka akan memiliki aktivasi *signaling pathway* yang berbeda. Agonis serotonin 5-HT dan dopamin memiliki kemampuan untuk menyebabkan internalisasi reseptor 5-HT2A, namun dopamin hanya memiliki setengah kemampuan fungsi internalisasi reseptor 5-HT2A. Serotonin memerlukan aktivasi PKC untuk internalisasi, sedangkan pada dopamin tidak diperlukan. Selain itu, beberapa jenis antagonis serotonin 5-HT juga dapat menyebabkan internalisasi reseptor 5-HT2A.^{15,18,19}

Reseptor 5-HT2A berhubungan dengan endositosis JCV. Inhibisi reseptor endositosis akan mengurangi resiko infeksi.^{6,15} Reseptor 5-HT2A memiliki 5 sisi *N-linked glycosylation*, yaitu 8, 38, 44, 51 dan 54. *Glycosylation* mengatur fungsi dari reseptor serotonin. Mutasi pada salah satu sisi *N-linked glycosylation* tidak mempengaruhi kemampuan reseptor 5-HT2A dalam infeksi JCV dan juga tidak merubah ekspresi sel permukaan reseptor. Namun, mutasi pada kelima sisi *N-linked glycosylation* akan menurunkan kemampuan reseptor 5-HT2A

dalam infeksi JCV dan merubah ekspresi sel permukaan reseptor.⁶

Infeksi *John Cunningham Virus*

Tonsil biasanya merupakan daerah yang mula-mula terinfeksi. Infeksi awal biasanya asimtomatik atau hanya memberikan gejala yang ringan pada traktus respiratorius atas. JCV kemudian berada dalam keadaan laten, umumnya pada sel-sel epitel tubulus ginjal dan dapat juga pada sumsum tulang dan jaringan limfoid. Virus terus bereplikasi dan sebagian partikel virus dapat berada di dalam urin. Asimtomatik viruria dapat terjadi tidak bergantung pada status imun *host* sehingga JCV dapat terdeteksi pada *host* yang sehat maupun *immunocompromised*. Viremia JCV biasanya tidak terjadi pada *host* yang sehat. Reaktivasi JCV terjadi pada orang yang sistem imunnya terganggu, seperti orang yang mendapat terapi immunosupresi pada transplantasi organ dan orang dengan defisiensi imun seperti pada AIDS.^{1,3} JCV dapat melewati sawar darah otak dan menuju ke dalam SSP, kemudian menimbulkan infeksi pada oligodendrosit dan astrosit yang akan menyebabkan PML. Reaktivasi dari infeksi laten ini menyebabkan penyakit terus berkembang dan dapat menjadi berbagai jenis neoplasma.⁵

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

PML merupakan suatu penyakit infeksi oportunistik yang fatal pada SSP dan terjadi akibat reaktivasi JCV pada *host* yang *immunocompromised*. PML dapat dibagi menjadi beberapa jenis, misalnya PML klasik dan *PML-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (PML-IRIS).^{3,4,20}

Pada PML klasik terjadi demielinasi multifokal pada substansia alba SSP dan menyebabkan defisiensi neurologis sesuai dengan lokasi lesi. Pada umumnya terjadi gejala gangguan kognitif, cara berjalan, gangguan koordinasi, gangguan penglihatan, paresis tungkai dan kejang. Selain pada substansia alba, PML klasik juga dapat mengenai substansia grisea yang akan menimbulkan kejang.^{3,4}

PML-IRIS merupakan PML yang terjadi akibat pulihnya sistem imun pada *host* yang sebelumnya mengalami supresi imun dan menyebabkan sindrom IRIS. Sindrom ini merupakan suatu respon inflamasi yang terjadi pada lesi PML sebelumnya. Rekonstitusi imun terjadi

karena peningkatan jumlah limfosit T pada awal terapi pasien HIV dengan *highly active antiretroviral therapy* (HAART) atau terapi untuk memperbaiki sistem imun pada pasien negatif HIV. Pasien umumnya memiliki respon imun yang lebih baik, peningkatan jumlah CD4+ dan penurunan jumlah virus HIV dalam plasma. Reaksi inflamasi ditandai dengan adanya edema pada lesi PML di *magnetic resonance imaging* (MRI) dan biasanya disertai dengan gejala yang semakin buruk pada awalnya dan diikuti dengan kondisi yang lebih stabil.^{3,4}

Diagnosis PML

Neuroimaging seperti *computed tomography* (CT) dan MRI dapat membantu untuk mendiagnosis PML. MRI lebih sensitif untuk diagnosis PML dibandingkan CT. Pada CT, PML klasik akan memperlihatkan lesi yang hipodens, sedangkan pada MRI akan memperlihatkan lesi hiperintensitas pada *T2-weighted*, dengan lesi hipointensitas pada *T1-weighted*. Pada PML-IRIS akan terlihat efek dari massa sebelumnya.²⁻⁴

Pemeriksaan cairan serebrospinalis untuk mendeteksi adanya JCV juga dapat dilakukan untuk membantu diagnosis PML. Gambaran cairan serebrospinalis yang telah terinfeksi oleh JCV adalah peningkatan jumlah sel darah putih, peningkatan protein, dan glukosa normal. Sensitivitas deteksi JCV dalam cairan serebrospinalis dengan *polymerase chain reaction* (PCR) 72-96% dan spesifisitas 92-100% sebelum adanya HAART. Namun setelah era HAART, sensitivitas deteksi cairan serebrospinalis dengan PCR menurun secara signifikan hingga 58%, tanpa perubahan spesifisitas.³

Namun, baku emas untuk menegakkan diagnosis PML adalah dengan biopsi otak (sensitivitas 64-96% dan spesifisitas 100%). Secara histologis, pada PML klasik maupun PML-IRIS ditemukan adanya demielinasi karena sitolitik oligodendrosit dan gliosis karena proliferasi astrosit yang abnormal dan makrofag. Pada PML-IRIS ditambah dengan adanya infiltrat limfosit perivaskular.³

Terapi PML

Tidak ada terapi spesifik untuk PML. Pada pasien PML klasik dan PML-IRIS dengan HIV, apabila diberi HAART dosis optimal akan meningkatkan *1-year survival rate*. Pada pasien tanpa HIV adalah dengan memperbaiki status imun dengan mengurangi immunosupresi agar

dapat membentuk sistem imun adaptif untuk mengontrol infeksi. Terapi imun dapat memberikan *clinical outcome* yang lebih baik sehingga terapi ini dapat dijadikan pilihan untuk terapi PML. Terapi pasien PML-IRIS ditambah dengan menggunakan kortikosteroid untuk menghambat proses inflamasi.^{4,20,21}

Cytarabine digunakan untuk mengontrol replikasi dan multiplikasi JCV. Penelitian retrospektif telah membuktikan terjadinya stabilitas sistem imun pada 7 dari 19 pasien PML tanpa HIV, namun terapi dengan *cytarabine* tidak efektif pada pasien dengan HIV. Selain itu, *ketanserin*, *ritanserin* dan *mirtazapine* yang merupakan inhibitor reseptor serotonin merupakan obat yang potensial untuk menahan infeksi JCV, namun hal ini pun masih anekdot. Inhibitor reseptor serotonin lainnya yaitu *olanzapine*, *ziprasidone*, *cypheptadine* dan *risperidone*. *Mefloquine* yang merupakan obat antimalaria juga mempunyai kemampuan untuk menghambat replikasi JCV pada kultur sel. Oleh karena itu, diperlukan penelitian dari berbagai senter untuk membuktikan peranan mefloquine pada pasien PML. *Chlorpromazine* yang merupakan inhibitor *clathrin-dependent endocytosis* dapat menghambat infeksi JCV.^{4,7,21}

Prognosis PML

Prognosis umumnya buruk, berhubungan dengan respon imun seluler. Sebelum era HAART, hanya 10% pasien PML dengan HIV yang hidup lebih dari 1 tahun setelah diagnosis.⁴ Namun setelah adanya HAART, *1-year survival rate* meningkat hingga 50%. *Frederik Neess Engsing et al.* membandingkan insidensi penyakit PML dengan HIV pada 47 pasien, yaitu 3.3% sebelum era HAART (1995-1996), 1.8% pada awal HAART (1997-1999) dan 1.3% setelah masa HAART (2000-2006).²²

RINGKASAN

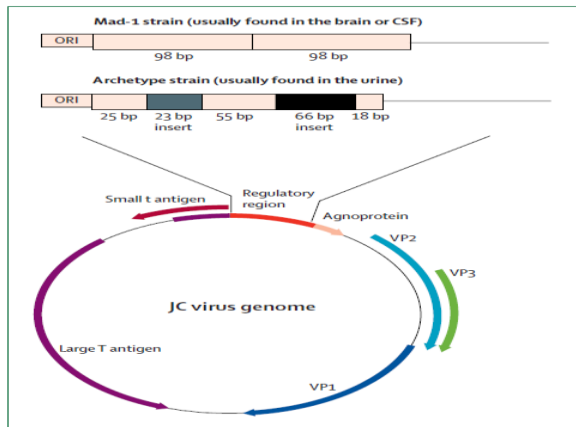
JCV merupakan jenis poliomavirus yang dapat menyebabkan PML. Mekanisme dan peran infeksi JCV pada PML dapat digunakan sebagai dasar dalam menentukan terapi PML yang sampai saat ini belum ada terapi yang spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

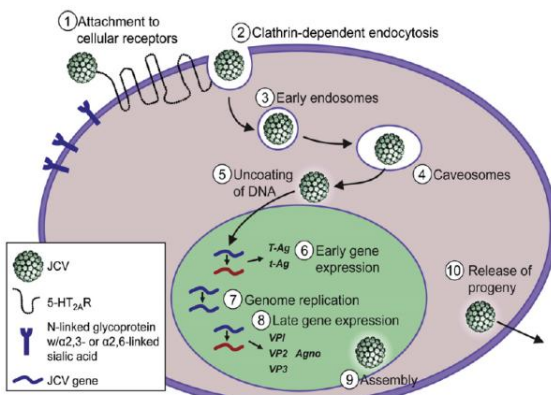
1. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J Infection*. 2014;68:S2-8.

2. Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *J MSARD*. 2014;1-12.
3. Tan CS, Koranik IJ. JC, BK, and Other Polyomaviruses: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. 2010;145:2051-8.
4. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010;9:425-37.
5. Maginnis MS, Atwood WJ. JC Virus: An oncogenic virus in animals and humans?. *J Semcancer*. 2009;19:261-9.
6. Maginnis MS, Haley SA, Gee GV, Atwood WJ. Role of N-Linked Glycosylation of the 5-HT2A Receptor in JC Virus Infection. *J Virol*. 2010;84:9677-84.
7. Nukuzuma S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Takegami T. Inhibitory effect of serotonin antagonists on JC virus propagation in a carrier culture of human neuroblastoma cells. *Microbiol Immunol*. 2009;53:496-501.
8. Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomavirus in human disease. *J Virol*. 2009;84:266-73.
9. Nelson CDS, Derdowski A, Maginnis MS, O'hara BA, Atwood WJ. The VP1 subunit of JC polyomavirus recapitulates early events in viral trafficking and is novel tool to study polyomavirus entry. *J Virol*. 2012;86:30-40.
10. Saribas AS, Mun S, Johnson J, El-Hajmoussa M, White MK, Safak M. Human polyoma JC virus minor capsid proteins, VP2 and VP3, enhance large T antigen binding to the origin of viral DNA replication: Evidence for their involvement in regulation of the viral DNA replication. *J Virol*. 2014;88:1-16.
11. Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Hasegawa H, et al. Viroporin activity of the JC polyomavirus is regulated by interactions with the adaptor protein complex 3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:18668-73.

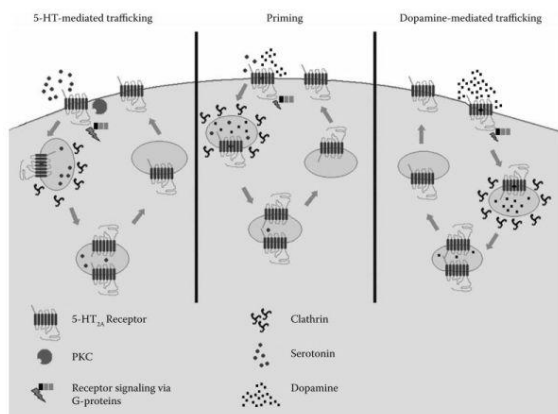
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 75



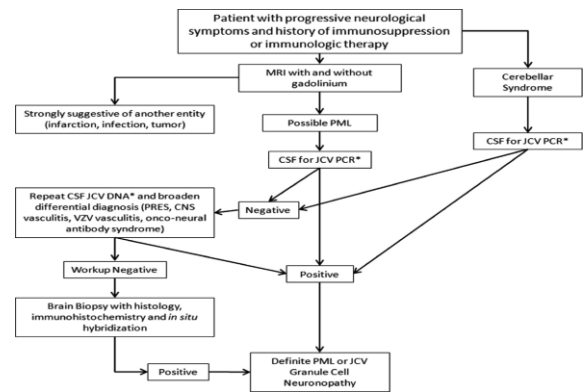
Gambar 1. Genom JCV⁴



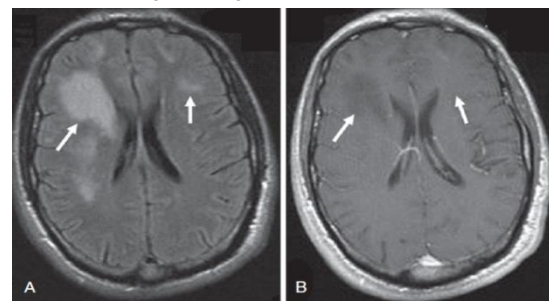
Gambar 2. Siklus hidup JCV⁵



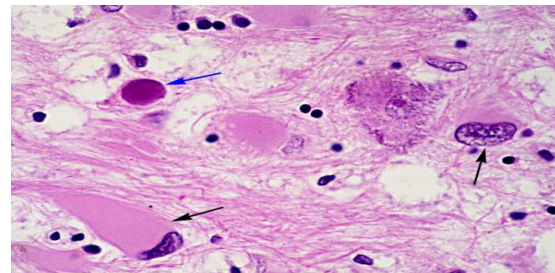
Gambar 3. Functional Selectivity Reseptor 5-HT2A¹⁵



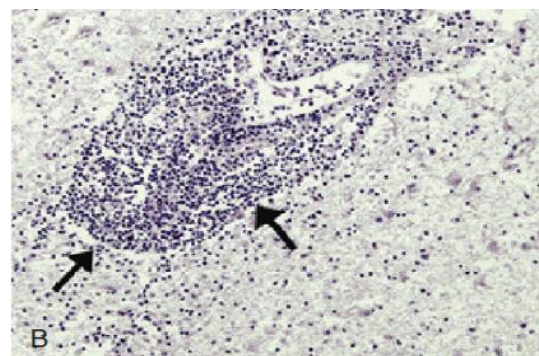
Gambar 4. Bagan Diagnosis PML²



Gambar 5. MRI (A) MRI PML klasik dengan lesi hiperintensitas (tanda panah); (B) MRI PML-IRIS dengan lesi hipointensitas yang merupakan efek dari massa sebelumnya.³



Gambar 6. Histopatologi PML klasik, inklusi JCV body (tanda panah biru) dan astrosit bizarre (tanda panah hitam).³



Gambar 7. Histopatologi PML-IRIS, infiltrat limfosit perivaskular (tanda panah)³

Lanjutan Daftar Pustaka

12. Saribas AS, Arachea BT, White MK, Viola RE, Safak M. Human polyomavirus JC small regulatory agnoprotein forms highly stable dimers and oligomers: Implications for their roles in agnoprotein function. *J Virol.* 2011;420:51-65.
13. Neu U, Stehle T, Atwood WJ. The Polyomaviridae: Contributions of virus structure to our understanding of virus receptors and infectious entry. *J Virol.* 2009;384:389-99.
14. Pho MT, Ashok A, Atwood MJ. JC Virus Enters Human Glial Cells by Clathrin-Dependent Receptor-Mediated Endocytosis. *J Virol.* 2007;74:2288-92.
15. Raote I, Bhattacharya A, Panicker MM. Serotonin 2A (5-HT_{2A}) Receptor Function: Ligand-Dependent Mechanisms and Pathways. In: Chattopadhyay A, editor. *Serotonin Receptors in Neurobiology.* 2007. Chapter 6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1853/>. Cited 2014, 17 March.
16. Wei G, Liu CK, Atwood WJ. JC Virus binds to primary human glial cells, tonsillar stromal cells, and B-lymphocytes, but not to T lymphocytes. *J Neuro Virol.* 2007;6:127-36
17. Bhattacharyya S, Puri S, Miledi R, Panicker MM. Internalization and recycling of 5-HT_{2A} receptors activated by serotonin and protein kinase C-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;99:14470-5.
18. Raote I, Bhattacharyya S, Panicker MM. Functional Selectivity in Serotonin Receptor 2A (5-HT_{2A}) Endocytosis, Recycling, and Phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2013; 88: 42-50.
19. Bhattacharyya S, Raote I, Bhattacharya A, Miledi R, Panicker MM. Activation, internalization, and recycling of the serotonin 2A receptor by dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:15248-53.
20. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroim.* 2011;231:73-7.
21. AIDS info [internet]. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Last update: 2013, 7 May. Cited 2014, 19 April.
22. Engsing FN, Hansen ABE, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, *et al.* Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study. *J Infect Dis.* 2009;199(1):77-83.