

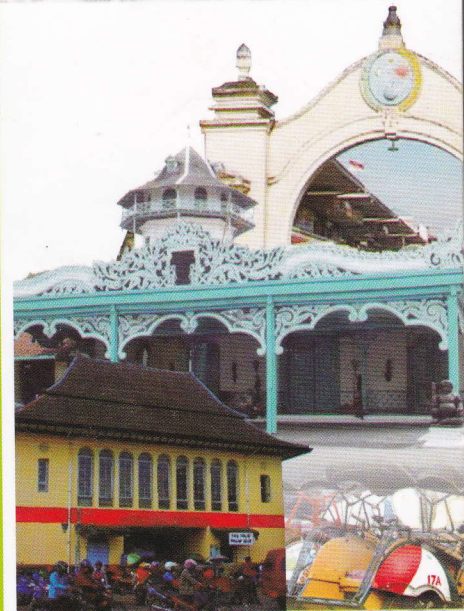


Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia

PERTEMUAN ILMIAH TAHUNAN XII  
**PERDOSKI**

*"Skin Tumor, Cosmetic and Aesthetical Approaches"*

Solo, 21 - 23 Juni 2012



**BUKU ABSTRAK**



## Aspek Genetik pada Karsinoma Sel Basal

Yulia Farida Yahya

*Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*

### Abstrak

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kanker kulit yang akhir-akhir ini insiden di Asia cenderung meningkat secara signifikan. Meskipun etiologi nya belum diketahui. Sebagian besar KSB terjadi secara sporadik, meskipun jarang dapat secara herediter dikenal sebagai Basal cell nevus syndrome (BCNS) also known as Gorlin syndrome. Dengan tehnik pemeriksaan seperti PCR, micro array, immunohistochemistry, perkembangan dan pertumbuhan KSB melalui signaling pathways komplek. yang dipengaruhi terutama faktor intrinsik. Di era genomik faktor intrinsik berperan utama berupa disfungsi atau mutasi gen terutama p53, Patches (ptch), Hedgehog (HH). Smoothened (Smooth), Sonic hadgehog (Shh), glioma (gli). Akhir-akhir ini peningkatan ekspresi Melanocortin 1 receptor (MC1R), dan Forkhead box (FOXM1) terbukti sebagai faktor transkripsi terhadap gen target KSB, meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut. Pada makalah ini dibahas aspek gen yang berperan dalam perkembangan KSB, di masa depan bermanfaat menentukan therapi yang lebih efisien

**Kata kunci:** Karsinoma sel basal, p53, hedgehog, patches, glioma, Shh, MC1R, FoxM1

## Genetik Aspect of Basal Cell Carcinoma

Yulia Farida Yahya,

*Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*

### Abstracts

Basal cell carcinoma is a cutaneous malignancy. Recently, the incidence of BCC most frequent significantly. Although most BCCs are sporadic, in rare cases, individual have a hereditary diseases, Basal cell nevus syndrome (BCNS) also known as Gorlin syndrome However, the etiology is unknown. Development of BCC are multiple signaling pathway using technology such as PCR, microarray, immunohistochemistry. In era genomic the intrinsic factor to be importance to development of BCC as disability or mutation gen like p53, patches (ptch), hadgehog (HH), smoothened (smooth), Sonic hadgehog (SHH), glioma. Now known expression of Melanocortin 1 receptor (MC1R), and Forhead box M1, are other gene of BCC development, many more studies in the future are needed. In this paper will discuss of current genetic aspects developmet of BCC, wich is imporant implication for preventive as well as therapy of the future.

**Keyword:** : basal cell carcinoma, p53, hedgehog, patches, glioma, Shh, MC1R, FoxM1

\*

## Aspek genetik pada Karsinoma Sel Basal

Yulia Farida Yahya

*Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*

### Abstrak

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan karsinoma kulit non melanotik (KKNM) yang akhir-akhir ini insidennya secara signifikan cenderung meningkat. Sebagian besar KSB terjadi secara sporadik, meskipun jarang dapat terjadi secara herediter, dikenal sebagai *Basal cell nevus syndrome* (BCNS) atau Gorlin syndrome. Sampai saat ini etiologi KSB masih belum jelas. Di era genomik dengan tehnik pemeriksaan seperti *Polymerase chain reaction* (PCR), *micro array*, *DNA labelling retaining cell* (LRC), *immunohistochemistry*, ternyata perkembangan dan pertumbuhan KSB terutama dipengaruhi faktor intrinsik melalui *signaling pathways* komplek berupa disfungsi atau mutasi beberapa gen antara lain p53, *Patches* (ptch), *Hedgehog* (HH), *Smoothed* (Smooth), *Sonic hadgehog* (Shh), *glioma* (GLI). Akhir-akhir ini peningkatan ekspresi *Melanocortin 1 receptor* (MC1R), dan *Forkhead box* (FOXO1) terbukti sebagai faktor transkripsi terhadap gen target pada perkembangan KSB, meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut. Pada makalah ini dibahas aspek gen yang berperan dalam perkembangan KSB, di masa depan akan bermanfaat sebagai pencegahan dan terapi yang lebih efisien

Kata kunci: Karsinoma sel basal, p53, sonic hedgehog (SHH), smoothed patches, GLI1, GLI2 MC1R, FoxO1

**Genetik aspect of Basal Cell Carcinoma**  
***Yulia Farida Yahya,***  
***Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin***  
***FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang***

**Abstracts**

Basal cell carcinoma is a non melanotic cutaneous carcinoma (NMCC). Recently, the incidence of BCC most frequent significantly. Although most BCCs are sporadic, in rare cases, individual have a hereditary diseases, Basal cell nevus syndrome (BCNS) also known as Gorlin syndrome However, the etiology is unknown. Development of BCC are multiple signaling pathway using technology such as PCR, microarray, *DNA labelling retaining cell* (LRC) immunohistochemistry. In era genomic the intrinsic factor to be importance to development of BCC as disability or mutation gen like p53, patches (ptch), hadgehog (HH), smoothened (smooth), Sonic hadgehog (SHH), Glioma (GLI). Now known expression of Melanocortin 1 receptor (MC1R), and Forhead box M1 (FOXM1), are other gene target of BCC development, many more studies in the future are needed. In this paper will discuss of current genetic aspects developmet of BCC, wich is imporant implication for preventive as well as therapy of the future.

Keyword: : basal cell carcinoma, p53,smoothened, patches, glioma, Shh, MC1R, FoxM1

## Aspek genetik pada Karsinoma Sel Basal

Yulia Farida Yahya

*Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*

### Pendahuluan

Karsinoma sel basal (KSB) adalah karsinoma kulit non melanotik (KKNM) yang paling banyak dijumpai, meskipun KSB tumbuh dan berkembang sangat lambat bersifat invasif lokal, dapat bermetastasis dan invasif kisaran 0,028%-0,1%<sup>1</sup>. Mempunyai mortalitas rendah sedangkan morbiditasnya tinggi. Pada orang Asia insiden KSB lebih rendah dari orang Kaukasian<sup>2</sup>. Secara epidemiologi KSB, banyak menyerang orang dengan ras Kaukasian, Di USA insiden KSB meningkat secara signifikan setiap tahun, sedangkan insiden tertinggi di dunia terdapat di Australia<sup>3</sup>. Insiden KSB pada ras Asia masih lebih rendah dibandingkan ras kaukasian. Sampai saat ini di Indonesia data akurat insiden KSB belum diketahui dengan jelas, penelitian di Palembang menunjukkan peningkatan secara signifikan sejak 15 tahun terakhir, penelitian Toruan TL (2000) didapatkan insiden KSB 0,042%, berturut-turut penelitian Yahya (2008) didapatkan 0,11% dan 2010 didapatkan 0,30%<sup>4</sup>. Terutama menyerang orang lanjut usia (lansia), rerata usia 60 tahun, terbanyak lokasi pada daerah terpajan sinar matahari (SM), terutama wajah kisaran 75%<sup>2,5,6</sup>

Sampai saat ini bagaimana mekanisme pertumbuhan dan perkembangan KSB masih menjadi kontroversi dan perdebatan yang panjang. Menurut teori perkembangan KSB dipengaruhi oleh faktor risiko ekstrinsik dan faktor risiko intrinsik. Faktor risiko ekstrinsik terutama pajanan sinar matahari (SM) berperan utama dalam perkembangan KSB, di era gen saat ini faktor risiko intrinsik berperan utama pada mekanisme perkembangan KSB<sup>1,7</sup> (Tilli 2005, Iwasaki 2012). Penelitian dengan menggunakan hewan coba, telah dapat membantu memecahkan mekanisme karsinogenesis KSB. Sesuai dengan namanya secara histologi sel KSB menyerupai sel basal keratinosit dari folikel rambut (FR), glandula sebacea dan interfolikuler epidermis (IFE), pernyataan ini dapat menjelaskan bahwa KSB berasal dari sel punca (*stem cell*) atau sel progenitor yang terdapat pada lapisan luar folikel rambut (*outer root sheath*) atau *bulge* FR<sup>8</sup>. Beberapa penelitian dengan menggunakan *cell lines liniages* menyokong hipotesis tersebut, Youssef (2010) pada penelitiannya dengan menggunakan transgenik murine dengan mutasi *smoothened* (SMO), menunjukkan sel KSB berasal dari IFE yang dimotori SHH (*sonic Hedgehog*), bukan berasal dari folikel rambut<sup>9</sup>. Sedangkan penelitian lain Wang dkk menggunakan tikus transgenik dengan PTCH1<sup>+/-</sup> menunjukkan sel KSB berasal dari folikel rambut<sup>8,10</sup>. Yang menarik pada penelitian tersebut menggunakan tikus transgenik dengan PTCH1<sup>+/-</sup> adalah hilangnya fungsi p53 meningkatkan mekanisme karsinogenesis pada KSB yang terbukti berasal dari *bulge* FR, dan IFE, yang terbukti adanya peningkatan ekspresi *smoothened* (SMO)<sup>11</sup>. Dari data diatas masih terdapat kontroversi mekanisme dan lokasi yang mendasari perkembangan KSB, dan sampai saat ini masih belum jelas bagaimana mekanisme perkembangan KSB invasif. Pada makalah ini akan dibahas peranan gen molekuler biologi terhadap perkembangan dan pertumbuhan KSB dan peranan gen molekuler biologi terhadap progresifitas KSB

### **Peranan p53 pada karsinoma sel Basal (KSB)**

Gen tumor supresor p53 merupakan gen yang pertamakali dilakukan penelitian secara intensif pada KSB. Gen p53 pada manusia adalah protein yang terdiri dari asam amino 338 yang berfungsi sebagai faktor transkripsi dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel. p53 merupakan gen penghasil protein p53 yang dikenal sebagai “*guardian of the genome*”. Berbagai Faktor risiko ekstrinsik yang berhubungan dengan mekanisme perkembangan KSB terutama pajanan sinar matahari (SM), usia, jenis kelamin dan kemampuan kapasitas DNA repair. Dibuktikan sebelumnya ada hubungan secara signifikan peningkatan usia, pengaruh pajanan SM dengan ekspresi p53 yang abnormal<sup>12,13</sup>. Dari data-data sebelumnya menunjukkan pajanan SM terutama sinar ultra violet (UV) merupakan faktor risiko kejadian KSB yang menyebabkan terjadinya mutasi p53. Dibuktikan bahwa mutasi p53 ditemukan pada kisaran 56% pasien KSB meskipun dimulai dengan hanya lesi yang kecil, dan ternyata mutasi p53 pada KSB spesifik terhadap kerusakan sinar matahari dikenal sebagai “*UV signature*” dengan kisaran 65%<sup>14</sup>, dibuktikan Reinberg mendapatkan kisaran 72% mutasi p53 dengan “*UV signature*”<sup>15</sup>. Penelitian lainnya membuktikan “*UV signature*” p53 juga ditemukan pada DNA normal yang banyak terpajan oleh SM<sup>16</sup> (Welsh 2008). Sebagian besar peneliti mendapatkan pada kanker kulit merupakan petanda adanya mutasi Tp53 sehingga dikenal sebagai “*UVR signature*” melalui transisi pada sekuen dipirimidine C→T dan atau CC→TT<sup>12,13</sup>. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa mutasi gen TP53 pada kodon 177 merupakan *hot spot* sebagai petanda spesifik KSB, meskipun sampai saat ini belum ditemukan secara fungsional dasar dalam menyeleksi kodon tersebut. Penelitian Ratner (2008) dengan pemeriksaan *single-strand conformation polymorphism* (SSCP) mendapatkan secara signifikan ada hubungan KSB dengan mutasi pada PTCH, SMO dan Tp53<sup>13</sup>. Penelitian lain membuktikan bahwa mutasi p53 sangat krusial yang menunjukkan mutasi p53 sebagai marker KSB invasif pada tingkat latent. El-deiry pada penelitiannya pada tikus membuktikan pajanan UV khronik menyebabkan mutasi p53 yang berperan dalam mekanisme perkembangan KSB, sehingga digunakan sebagai target untuk pengobatan dan pencegahan<sup>11,12</sup>. Penelitian Cho (2001) di Korea menunjukkan secara signifikan tidak ditemukan peningkatan ekspresi p53 pada KSB, sehingga disfungsi p53 perlu penelitian lebih lanjut pengaruh disfungsi p53 terhadap KSB<sup>17</sup>.

### **Peranan *Sonic hedgehog* (SHH) pada Karsinoma sel basal (KSB)**

Penelitian akhir2 ini menunjukkan bahwa penelitian manusia maupun hewan coba tikus dengan KSB terbukti terjadi mutasi *Patches* (PTCH), terutama dibuktikan pada KSB herediter yaitu pada *Basal cell Nevus syndrome* (BCNS), juga pada KSB sporadik<sup>18</sup>.

*Basal cell Nevus syndrome* (BCNS) atau *Gorlin's syndrome* menunjukkan gambaran karakteristik antara lain KSB multipel yang cenderung bertranfosmasi menjadi KSB agresif, terdapat riwayat dalam keluarga, kista keratinous pada mandibula, kista epidermal termasuk milia, hamartoma viseral, seperti kista mesenterik, kista renal, fibroma ovarium, fibroma uteri dan polip gaster, viseral malignansi seperti adeno karsinoma, fibrosarkoma ovarium, fibrosarkoma pada mandibula dan ameloblastoma, pits pada palmoplantaris, skletal yang abnormal termasuk brachymetacarpalism, hipertelerism dan penonjolan pada frontal<sup>19</sup>.

Penelitian terkini terbukti mutasi gen PTCH melalui *signaling pathways hedgehog* (HH) berperan sentral pada proses karsinogenesis kutis pada manusia dengan dibuktikan nya mutasi gen PTCH pada manusia ditemukan pada BCNS dan KSB sporadik<sup>6,7</sup>

Menurut teori, pada masa embriogenesis kulit *human*, jalur *signaling pathways SHH* mempengaruhi *maintaining* populasi sel punca dan sebagai kontrol embriogenesis kulit, folikel rambut dan glandula sebacea. Sebaliknya pada masa dewasa SHH mengalami *turn-off*. Aktivasi yang menyimpang dihubungkan dengan berbagai tipe neoplasma seperti KSB, meduloblastoma<sup>7,20</sup> Pada mamalia famili HH terdiri dari *Indian HH* (IHH), *desert HH* (DHH), *sonic HH* (SHH). Jalur sinyal SHH beraktivasi sejak awal perkembangan embriogenesis dan terlibat dalam perkembangan *neural tube*, sistem muskuloskeletal, sel Haemopoetik, gigi, dan kulit. Pada perkembangan kulit, SHH berperan sebagai *maintaining* populasi sel punca dan mengontrol perkembangan folikel rambut dan glandula sebacea. Masa dewasa di jaringan, SHH mengalami inaktivasi. Laporan sebelumnya menunjukkan adanya abnormalitas/penyimpangan aktivasi SHH pada sel membran dihubungkan dengan SMO homolog, juga hubungan SHH sebagai faktor transkripsi GLI1 dan GLI2 meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan KSB<sup>7</sup>. Penelitian Couvé-Privat S (2004) dengan RT-PCR pada pasien Xeroderma pigmentosum (XP) pertamakali menunjukkan secara signifikan mutasi SHH hanya pada pasien XP, menunjukkan mutasi SHH sebagai petanda spesifik pada KSB<sup>19</sup>. Penelitian lain menunjukkan bahwa dengan mendeteksi adanya ekspresi target gen melalui SHH *signaling pathway* dapat membantu menegakkan diagnosis KSB, dimasa depan bermanfaat sebagai target dalam menentukan pengobatan<sup>18</sup>

*Sonic hedgehog* (SHH) mempunyai efek mitogenik pada beberapa jaringan termasuk pada presomatik mesoderm, retina dan serebelum. Pada penelitian dengan tikus transgenik, overekspresi SHH pada kulit tikus transgenik akan berkembang berbagai gambaran klinis BCNS. Penelitian ini menunjukkan SHH berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan KSB<sup>3</sup>

Penelitian pada tikus normal menunjukkan terjadi akumulasi RNA SHH dan PTCH di FR (folikel rambut) tetapi tidak ditemukan pada interfolikuler epidermis (IFE), distribusi ini menunjukkan adanya akumulasi ekspresi kedua gen ini secara teratur selama proses embriogenesis di ektoderm kulit, setiap Spot sinyal SHH dijumpai pada kodensasi mesenchim al dari persumptive folikel, penelitian pada tikus ini menunjukkan bahwa SHH berperan dalam perkembangan folikel rambut dan berperan sentral pada mekanisme perkembangan KSB<sup>7</sup>. Yang menarik adalah penelitian Yang (2008) dengan model tikus transgenik mekanisme akumulasi defek SHH diatur melalui *signal pathways Wntless/catenin* (WNT/ catenin) hanya diperlukan penelitian lebih lanjut komponen yang berperan pada *signal pathways WNT/ catenin*, dimasa mendatang digunakan sebagai target terapi<sup>16</sup>.

### **Peranan Patches (PTCH) pada Karsinoma sel basal (KSB)**

Seperti telah dijelaskan pada h protein membran reseptor gen SHH pada regio chromosom 9q22.3 yang terutama di ekspresi kan pada kulit, bekerja sebagai regulator negatif pada *signaling pathways SHH*, yang mempunyai hubungan yang kuat pada perkembangan KSB. PTCH2 berlokasi pada regio chromosom 1p33-34 yang di ekspresikan pada jaringan dengan DHH dan IHH sangat aktif. Gen PTCH1 mengandung satu dari 3 alternatif spliced ekson1(1, 1A, atau 1B), dari seluruh ketiga isoform dapat berinteraktif dengan SMO. Hanya PTCH

ekson1B secara penuh dapat menghambat SMO, dibuktikan adanya peningkatan ekspresi ekson1B terutama pada KSB nodular, melalui ikatan kompleks PTCH-SHH mengakibatkan SMO dilepaskan<sup>7,21</sup>. Patogenesis molekuler KSB di analisis pada NBCCS (*Gorlin's* Sindrom), terbukti adanya misregulasi jalur sinyal SHH yang disebabkan mutasi germline PTCH1, menyebabkan berkembang sejumlah kanker termasuk KSB, meduloblastoma, Rhabdomyomas, rhabdomyosarcoma dan meningiomas. Inaktivasi mutasi PTCH1 dan aktivasi mutasi SMO juga ditemui pada KSB sporadik<sup>7</sup>. Pada KSB sporadik ditemukan mutasi gen PTCH1 kisaran lebih dari 70%, sebagian besar mutasi mengandung mutasi "UV signature"<sup>3</sup>. Pada populasi yang luas dari *germ line* pada lesi dini KSB tanpa *Gorlin's* Sindrom, ternyata tidak dijumpai mutasi PTCH1 polimorfism proline/leucine pada exon 23 codon 1315, hanya telah di identifikasikan pada *germ line* adanya varian polimorfisme PTCH1 yang mempunyai hubungan dengan risiko KSB, ditemukan varian proline/proline dihubungkan dengan lesi dini KSB dan tumor multipel pada orang kulit terang, penelitian terbaru menunjukkan tidak ada hubungan antara faktor risiko KSB dengan beberapa polimorfisme termasuk varian sebelumnya yang sudah diketahui, demikian juga kombinasi varian yang berbeda (haplotypes) juga ditemukan tidak ada hubungan dengan risiko KSB<sup>18</sup>. Penelitian pada tikus dengan PTCH1 polimorfism menunjukkan adanya kontribusi perkembangan KSB pada sel basal epidermal. Masih perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel KSB lebih besar untuk mengevaluasi hubungan varian haplotypes dengan peningkatan risiko KSB<sup>3</sup>

Analisis diatas menunjukkan patched sebagai kunci utama dalam pengaturan signaling pathways HH pada NCBS sindrom. Sedangkan analisis pada KSB sporadik dan XP yang mengalami defisiensi gen repair menunjukkan mutasi inaktif patched dan mutasi *gain of function* protoonkogen SMO, SHH yang secara signifikan mempunyai hubungan bermakna dengan pajanan SM<sup>21</sup>

### **Peranan *Smoothened* (SMO) pada Karsinoma sel basal (KSB)**

*Smoothened* merupakan reseptor *G-couple protein* terdapat pada khromosom regio 7q32 yang mengatur sinyal transduksi jalur sinyal SHH. Jalur sinyal *downstream* SMO melibatkan faktor multipel yang sampai saat ini mekanismenya belum diketahui dengan jelas. Aktifasi faktor transkripsi GLI1 nampaknya berperan sebagai faktor utama. Protein ini dikenal sebagai protein yang homolog dengan cubitus interruptus pada *Drosophila melanogaster*. Protein GLI1 sebagai aktivator transkripsi sedangkan GLI2 dan GLI3 sebagai aktivator dan represor. Aktivasi GLI1 terjadi transkripsi berbagai gen yang terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, termasuk/antara lain gen *platelet derived growth factor*-(PDGFR), gen famili *Forkhead box* (FOX), *hedhehog interacting protein* (HHIP), MYCN, Cyclin, catenin, dan *runt-related transcription factor3* (RUNX3)<sup>7</sup>. Penelitian molekuler epidemiologi menunjukkan mutasi SMO ditemukan kisaran 10-20% KSB sporadik, yang bekerja sebagai onkogen, akan meningkatkan aktivasi sinyal *signaling pathways* multipel, pada sejumlah kecil penelitian membuktikan overekspresi faktor transkripsi GLI1 dan GLI2 secara bersamaan melalui sinyal *pathways* HH<sup>7,20</sup>. Penelitian sebelumnya pada pasien Xeroderma pigmentosus (XP) dengan KSB, ditemukan mutasi SMO dengan UV spesifik yang ditemukan pada kisaran 30%, mutasi ini tiga kali lebih banyak dibanding KSB sporadik, mutasi ini tidak terjadi pada pasien XP dengan KSS, penelitian ini menunjukkan keterlibatan SMO secara spesifik terhadap perkembangan KSB<sup>6,18</sup>. Pasien NBCCS mengalami perubahan/gangguan SHH yang disebabkan inaktivasi germinal mutasi gen PTCH



yang menyebabkan perkembangan yang abnormal dan predisposisi terjadinya KSB. Hilangnya fungsi somatik berupa mutasi gen tumor supresor PTCH juga ditemukan pada KSB Sporadik, ternyata 50% mutasi PTCH disebabkan adanya mutasi spesifik UV, disamping itu ditemukan juga aktivasi mutasi SMO<sup>19</sup>.

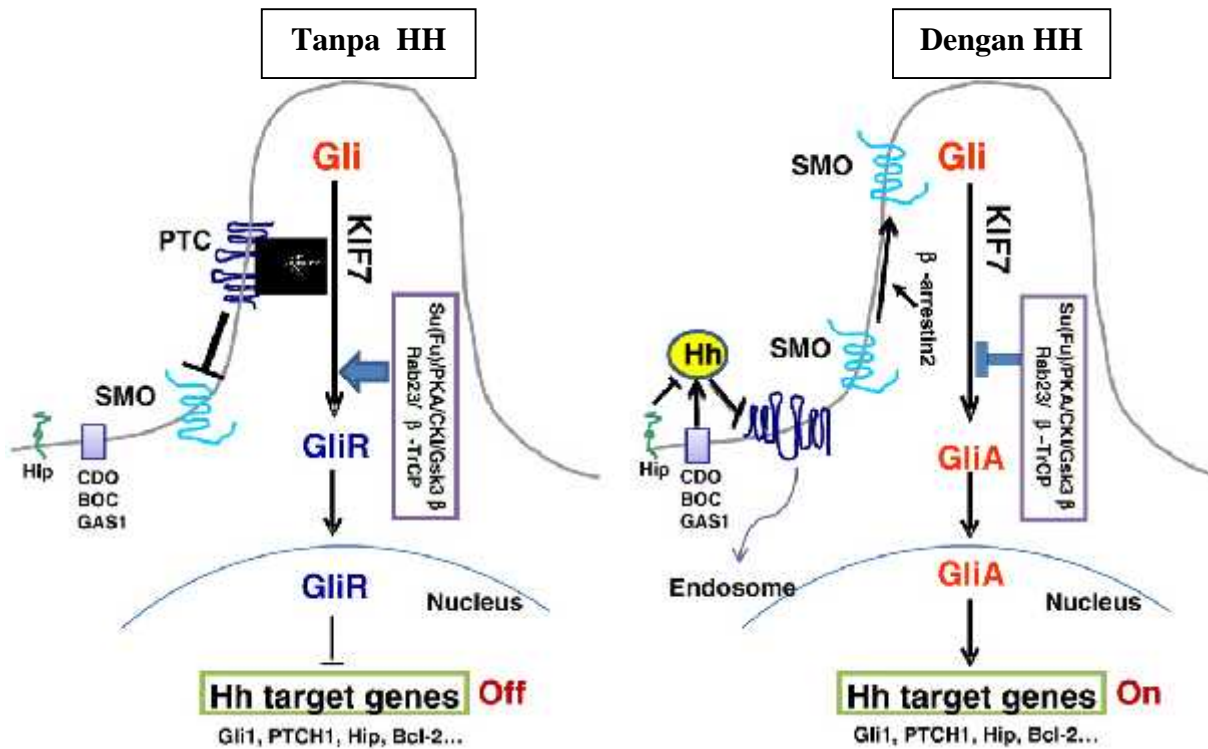
### **Peranan *Glioma* (GLI dan GLI2) pada karsinoma sel basal (KSB)**

*Glioma* (GLI1) diidentifikasi sebagai onkogen yang diampifikasi pada glioblastoma. Aktifasi GLI1 sebagai aktivator transkripsi dan bersama-sama dengan E1A mampu bertransformasi sel primer. Penelitian pada tikus transgenik Ekspresi GLI1 pada sel keratinosit manusia menyebabkan berkembang dan pertumbuhan beberapa tipe tumor kulit, yang menyerupai gambaran KSB, penelitian terakhir dengan katak menunjukkan ekspresi GLI1 juga menginduksi pertumbuhan tumor yang strukturnya mirip dengan tumor epidermal<sup>22</sup>.

Pada tikus transgenik dengan kontrol bovine K5 promoter, overekspresi GLI2 menyebabkan pertumbuhan tumor kulit multipel yang terdapat di telinga, ekor badan dan bagian dorsal dari paws, pada tikus albini menunjukkan gambaran karakteristik KSB sporadik manusia sedangkan pada tikus hitam menunjukkan gambaran KSB pigmented<sup>23</sup>.

Berdasarkan teori ternyata KSB berasal dari akumulasi spesifik sel punca epidermal yang menyebabkan tidak terkontrol proliferasi sel yang menyebabkan transformasi menjadi neoplasma. Penelitian pada tikus transgenik menunjukkan ada hubungan peningkatan ekspresi GLI1 dengan regulasi populasi sel punca epidermal/folikuler. Teori ini disokong dengan penelitian KSB *human* dimana terjadi proliferasi yang menyimpang sel punca folikuler. Sejumlah studi mengidentifikasi protein GLI1 sebagai *downstream target* dan terdapat hubungan secara signifikan dengan pembentukan tumor kulit<sup>20</sup>. Penelitian Tan (2010) Aktivasi *signaling pathway* SHH melalui GLI-1 memegang peranan penting pada proses perkembangan KSB<sup>3,27</sup>.

Penelitian pada tikus transgenik induksi sinyal HH sebagai mediator penting dalam mengaktifasi GLI1 sebagai faktor transkripsi, pada perkembangan KSB asal sel tumor, hubungannya dengan fase istirahat atau fase pertumbuhan menunjukkan secara selektif sel punca di bagian bawah *bulge* folikel rambut folikel rambut pada fase istirahat, berkembang KSB tipe noduler dengan cepat, sedangkan aktivasi GLI2 tinggi di epidermis, berkembang KSB superfisial yang berasal dari interfolikuler epidermis (IFE). Hanya masih diperlukan penelitian lebih lanjut<sup>24</sup>.



**Gambar 1, model A.** Secara sederhana pada gambar ini menunjukkan *signaling pathway* HH pada sel mamalia. SMO merupakan kunci *signal* transduser dari *signaling pathway* HH. Tanpa adanya HH ligand, maka ligand reseptor PTCH pada dasar silium primer mengsupresi fungsi SMO melalui/dengan cara mencegah HH masuk ke dalam silium. Tanpa aktivasi SMO, protein Gli melakukan proses dengan Su(Fu), GSK3, PKA dan CKI membentuk represor (Gli-R), sehingga HH *signaling pathway* tidak mampu bekerja

**Gambar 1, model B.** peningkatan *signaling pathway* HH, terjadi ikatan dengan PTCH, ikatan ini akan mengalami represi oleh HIP dan dibantu/disokong Cdo, Gas1 dan Boc. Adanya ikatan HH/PTCH kompleks secara internal pada endosome dan lebih lanjut mengalami degradasi, tanpa inhibisi PTCH, selanjutnya mengaktifasi SMO yang memfasilitasi aktivasi Gli (GliA), yang akan merangsang/stimulasi ekspresi target gen HH<sup>7</sup>.

### Peranan *Forkhead box* (FOX) pada Karsinoma sel basal (KSB)

Protein FOX berfungsi sebagai proliferasi sel, pertumbuhan, diferensiasi, *longevity* dan transformasi. Sedangkan adanya peranan protein FOX dalam perkembangan KSB belum jelas. *Forkhead box E1* (FOXE1) merupakan faktor transkripsi yang mungkin bekerja secara langsung *downstream* pada gen target GLI2. Pada penelitian dengan model murine baik protein FOXE1 dan GLI2 menunjukkan ekspresi nya pada *outer root sheets* folikel rambut, selain itu FOXE1 di ekspresikan pada keratinosit dan KSB, sehingga mungkin FOXE1 terlibat sebagai mediasi dalam fase proliferasi GLI2<sup>7</sup>. Penelitian sebelumnya membuktikan peningkatan ekspresi FOXE1 bekerja secara pada mekanisme perkembangan KSB Sporadik. Penelitian lainnya membuktikan FOXM1 sebagai *downstream target* pada *signal pathways* SHH melalui GLI1<sup>25</sup>

Meskipun belum diketahui dengan jelas fungsi fisiologi FOX dan pada penyakit kulit manusia, ekspresi protein gen FOX mempunyai peran penting dalam mengatur proses proliferasi, dan pertumbuhan, diferensiasi *longevity* dan transformasi. Penelitian terbaru menunjukkan beberapa gen FOX dapat sebagai *downstream target signaling SHH*<sup>3,7</sup>

Berdasarkan teori famili Fox`terdiri dari sub-famili protein Fox1 termasuk grup A-G, I-L dan Q, sedangkan sub-famili FOX2 termasuk grup M-P. Pada regio basic c – terminal terdapat domain Fox yang merupakan gambaran umum yang sering dijumpai adalah protein FOX1. Gen FOXH-1 dan FOXO-1 mRNA diekspresikan pada sel punca embrio manusia. Amplikasi dan overekspresi gen FOXA-1 ditemukan pada kanker esofagus dan kanker paru, sedangkan transkripsi gene FOX M-1 meningkat/upregulasi pada kanker pankreas dan KSB dengan melalui regulasi *signaling pathways* SHH. Penelitian sebelumnya mendapatkan FOXE-1 sebagai *downstream target signaling pathway* SHH/Gli pada morfogenesis folikel rambut<sup>3,20</sup>. Teh dkk (2002) dengan pemeriksaan PCR mengidentifikasi diferensiasi ekspresi FOX pada KSB, ternyata berperan sebagai faktor transduksi pada *signaling pathway* SHH. Ketiga FOXM-1 (a, b, c) teridentifikasi pada kulit manusia dan kultur keratinosit. Dibuktikan dengan *Real time quantitative* PCR (RT-PCR) aktivasi FOXM-1b pada level mRNA isoform sebagai faktor transkripsi *up-regulated* pada KSB, sedangkan pada KSS atau pada kultur keratinosit proliferasi primer, ekspresi FOXM-1b tidak menunjukkan peningkatan secara signifikan. Penelitian dengan imunohistokimia (IHK) menunjukkan pewarnaan sangat kuat terlihat pada nukleus dan sitoplasma dari bagian pulau tumor KSB, sedangkan tidak ditemui di bagian perifer tumor KSB, dengan predomnan lokalized Ki-67 imunopositif proliferasi sel<sup>26</sup>. Penelitian terbaru dengan human epidermal keratinocyte (NHEK) dan epidermal human normal sel cancer menggunakan SNP microarray menunjukkan upregulasi FOXM1B pada keratinosit epidermal dipengaruhi UVB sebagai faktor penyebab KSB<sup>27</sup>. Penelitian pada kultur keratinosit primer dan pada *lines* sel lainnya, adanya Ekspresi SHH dengan target GLI- menyebabkan peningkatan secara signifikan level FOXM-1 mRNA dan aktifitas transkripsi mengindikasikan bahwa FOXM-1 sebagai *downstream target* dari GLI-1<sup>7</sup>

### **Peranan Melanocortin-1 (MC1R-1) pada Karsinoma sel basal (KSB)**

Proses pigmentasi pada kulit terjadi melalui sintesis dan distribusi melanin kulit. Melanin pada kulit manusia terdiri dari 2 tipe yaitu eumelanin coklat-kehitaman, yang berfungsi sebagai fotoprotektif dan pheomelanin kuning-kemerahan yang berfungsi sebagai fotosensitif<sup>3</sup>.

*Melanocortin-1* (MC1R-1) adalah G-protein transmembrana terdiri dari 317 asam amino yang terekspresi sebagai reseptor pada permukaan melanosit dan keratinosit (LIBAUTET). Paparan sinar matahari (SM) yaitu ultraviolet (UV) mengstimulasi MC1R-1 melalui *α-melanocyte stimulating hormone* (αMSH) menghasilkan melanin. Telah teridentifikasi *Melanocortin-1* (MC1R-1) mempunyai banyak varian polimorfisme pada populasi ras Kaukasian, terdapat 3 variant MC1R-1 yang paling sering ditemukan yaitu R151C R160W, D294H dihubungkan dengan ras Kaukasian dengan karakteristik rambut merah dan kulit terang, frekel dan sensitif terhadap SM<sup>7</sup>.

*Melanocortin-1* (MC1R-1) dihubungkan dengan risiko terjadinya kanker kulit non melanoma (KKNM) dan melanoma, yaitu adanya *loss of function* variant MC1R-1. Berbeda dengan penelitian epidemiologi molekuler lainnya yang menunjukkan tidak ada hubungan risiko peningkatan KSB pada populasi *Celtic* dengan ketiga alel MC1R pada orang dengan rambut merah<sup>3</sup>. Penelitian Libautet (2006) pada populasi orang Perancis mendapatkan peningkatan ekspresi MC1R-1 merupakan faktor risiko peningkatan insiden KSB. Hanya masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengklarifikasi peranan varian ketiga fenotipe sebagai faktor predisposisi perkembangan KSB<sup>28</sup>

### **Peranan Gen pada KSB agresif**

Berdasarkan prognosis dengan gambaran kliniko-histopatologi KSB digolongkan sebagai KSB non agresif dan KSB agresif; KSB non agresif adalah KSB tipe noduler,

sedangkan KSB agresif adalah KSB tipe superfisial, tipe infiltrat, tipe *morphea*, tipe mikronoduler, tipe metatipikal (Tilli). KSB terutama menyerang wajah dengan kisaran 75%. Studi epidemiologi mendapatkan KSB sangat jarang mengalami metastasis<sup>5</sup>. Menurut kepustakaan KSB sangat jarang menjadi invasif, pernah dilaporkan sebelumnya, metastasis dapat terjadi dengan kisaran 0,028-0,1%<sup>1</sup>. Laporan sebelumnya menunjukkan metastasis dapat menyerang paru2, kolon. Karsinoma sel basal (KSB) sering menunjukkan invasif setempat menyebabkan kecacatan, cenderung rekurensi tinggi. Morbiditas meningkat dengan frekuensi kisaran 12% sedangkan berdasarkan gambaran histopatologi KSB tipe agresif menjadi invasif kisaran 65%.<sup>29</sup>. Sampai saat ini belum ada kesepakatan bersama dalam menentukan marker KSB menjadi invasif. Menurut Kaur (2006) agresivitas KSB terjadi akibat adanya peralihan epitel normal ke tumor jinak dan ke tumor ganas yang pada perkembangannya secara biomekanikal dan biokimia melalui mekanisme *signaling pathways multiple genetic*<sup>30</sup> Sampai saat ini belum ada kesepakatan dan masih ditemukan perbedaan pendapat, *gen marker* sebagai *gold standart* dalam menentukan KSB menjadi progresif. Berbagai penelitian sebelumnya berbagai molekul genetik berperan sebagai marka/petanda KSB agresif. Penelitian sebelumnya dengan pemeriksaan IHK pada KSB membuktikan adanya peningkatan ekspresi hyaluronan, Ki-67 dan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) sebagai reaksi stromal KSB infiltrat dan KSB superfisial dibanding KSB noduler, penelitian ini membuktikan peningkatan ketiga molekul biologi tersebut merupakan petunjuk KSB menjadi invasif dan dapat digunakan sebagai dalam strategi pengobatan<sup>31</sup>. Penelitian lainnya Haskell (2005) pemeriksian IHK pada KSB tipe *morphea* dan tipe infiltrat, menunjukkan ada hubungan secara signifikan peningkatan ekspresi *catenin* dengan gambaran histopatologik tipe KSB agresif<sup>32</sup>. Adegbeyoga (2010) membuktikan bahwa ada hubungan secara signifikan peningkatan ekspresi *-smooth muscle actin* (SMA) dengan KSB tipe agresif<sup>26</sup> Yahya (2010) pada penelitiannya dengan pemeriksian IHK membuktikan ada hubungan secara signifikan peningkatan ekspresi *catenin* dan  $\alpha 4$  integrin dengan KSB tipe agresif secara histopatologi<sup>4</sup>. Penelitan Son (2008) membuktikan ada hubungan secara signifikan ekspresi CD44v6 dan MMP pada sel tumor dan stroma sel KSB dengan invasif KSB<sup>33</sup> Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat asal mula perkembangan KSB adanya hasil penelitian yang berbeda sehingga menghasilkan konflik diantara peneliti karena pada penelitian tersebut menggunakan kriteria dan teknik pemeriksaan yang tidak seragam. Sehingga masih perlu penelitian lebih lanjut. *marker* KSB sebagai deteksi dini KSB non invasif dan invasif yang dimasa depan bermanfaat untuk kepentingan klinis dan sebagai target untuk menentukan strategi pengobatan.

## **Simpulan**

Penelitian akhir2 ini menunjukkan mekanisme pertumbuhan dan perkembangan KSB masih menjadi kontroversi dan perdebatan yang panjang. Penelitian terbaru mekanisme signaling pathway HH yang melibatkan molekuler gen PTCH, HH, SMO, dapat digunakan sebagai target pengobatan dan pencegahan KSB. Masih perlu penelitian lebih lanjut keterlibatan gen lain pada mekanisme signaling pathway HH. Demikian juga penelitian molekuler biologi yang berperan terhadap KSB agresif masih belum jelas, berbagai penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi SMA ekspresi catenin serta catenin dan 4 integrin secara signifikans mempunyai hubungan dengan KSB invasif.

Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat asal pertumbuhan dan perkembangan KSB, yang masih teradi konflik diantara peneliti, hal ini mungkin penelitian yang dilakukan menggunakan kriteria dan teknik, cara serta sampel pemeriksaan yang tidak seragam, sehingga masih perlu penelitian lebih lanjut secara biomolekuler *petanda* KSB untuk deteksi dini KSB dan KSB agresif yang dimasa depan bermanfaat bagi kepentingan klinis dan sebagai target untuk menentukan strategi pengobatan dan pencegahan yang tepat

## Daftar Pustaka

1. Tilli C.M. L. J., Van Steensel M.A.M., Krekels G. A. M, Neumann H. A. M., Ramaekers F.C.S. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1108–1124
2. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA.,. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management, *Cancer Metastasis Rev* 2004;23: 389-402
3. De Zwaan SE, Nikolas K, Haass.NK. Genetics of basal cell carcinoma *Aust J Dermatol*, 2010; **51**, 81–94
4. Yahya YF. Pohan SS, Soetjipto, Sudiana IK. Ekspresi catenin dan 4 integrin pada karsinoma sel basal agresif dan non agresif. Disertasi Program Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, 2010
5. Rubin AI., Elbert H. Chen EH, Ratne D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-9
6. Goppner D, Leverkus M. Basal Cell Carcinoma: From the Molecular Understanding of the Pathogenesis to Targeted Therapy of Progressive Disease. *J Skin Cancer* 2011, 1 – 8
7. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy L, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5): e167 - e178
8. Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH. Basal Cell Carcinomas Arise from Hair Follicle Stem Cells in Ptch1+/- Mice. *Cancer Cell* 2011; 19: 114–124
9. Youssef KK, Van Keymeulen AV, Lapouge G, Beck B, Michaux C1 Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nature cell Biol* 2010; 12 (3); 299 – 301
10. Li C, Chi S, Xie J Hedgehog signaling in skin cancers. *Cellular Signalling* 2011; 23: 1235–1243
11. Tang JY, So PL, Epstein EH. Novel Hedgehog pathway targets against basal cell carcinoma. *Toxicol App Pharmacol* 2007; 224: 257–264
12. El-Deiry WS. Targeting mutant p53 shows promise for sunscreens and skin cancer. *J Clin Invest* 2007; 117 (12): 3658-3660

13. Ratner D, Peacocke M, Zhang H, Ping XL, Tsou HC. UV-specific *p53* and *PTCH* mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:293-7
14. Laqour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Suppl. 61): 17–19
15. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönike A. Somatic mutations in the *PTCH*, *SMOH*, *SUFUH* and *TP53* genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005; 152: 43–51
16. Yang SH, Andl T, Grachtchouk V, Wang A, Liu J. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/b-catenin signaling. *Nature Gen* 2008; 9(40): 1130-1135
17. Cho S, Hahm JH, Hong YS. et al. Analysis of *p53* and *BAX* mutations, loss of heterozygosity, *p53* and *BCL2* expression and apoptosis in basal cell carcinoma in Korean patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 841-848
18. Lupi O. Correlations between the Sonic Hedgehog Pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatology* 2007; 46: 1113 – 1117
19. Couvé-Privat S, Le Bret M, Traiffort E, Queille S, Coulombe J, Bouadja B. Functional Analysis of Novel *Sonic Hedgehog* Gene Mutations Identified in Basal Cell Carcinomas from Xeroderma Pigmentosum Patients. *Cancer Res* 2004; 64: 3559-3565
20. Epstein EH. Basal cell carcinomas; attack of the hedgehog. *Natur Rev* 2008; 8: 743-754
21. Daya-Grosjean L., Couvé-Privat S.. Sonic hedgehog signaling in basal cell Cancer Letters 2005; 225: 181–192
22. Rigel, DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:S129-32
23. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol* 2006; 15: 667–677.
24. Grachtchouk M, Pero J, Steven H. Yang SH, Alexandre N. Ermilov AN, Michael LE. Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1768–178
25. Holíková Z, Massi D, Lotti T, Hercogová Insight into the pathogenesis of sporadic basal cell carcinoma *Int J Dermatol* 2004, **43**, 865–869

26. Teh MT, Wong ST, Graham W, Neill GW, Ghali LR. FOXM1 Is a Downstream Target of Gli1 in Basal Cell Carcinomas. *Cancer Res* 2002; 62: 4773-478
27. Teh MT, Emiliios Gemenetzidis E, Tracy Chaplin T, Bryan D. Upregulation of FOXM1 induces genome instability in human epidermal keratinocytes. *Molecular Cancer* 2010, 9:45
28. Liboutet M, Portel M, Delestaing G, Vilme C. MC1R and PTCH Gene Polymorphism in French Patients with Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol* 2006; 126, 1510–1517
29. Adegboyega, PA., Rodriguez, S, McLarty SJ., Stromal expression of actin is a marker of aggressiveness in basal cell carcinoma. *Human Pathology* 2010; 41: 1128–1137
30. Kaur P, Mulvaney M, carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alternations; a histologic analysis. *Am J Dermatopathol* 2006; 28(4): 293-306
31. Bertheima U, Hoferb PA, Laurent AE., Hellstro S. The stromal reaction in basal cell carcinomas. A prerequisite for tumour progression and treatment strategy. *Br Plastic Surgeons* 2004; 57: 429–439
32. Haskell HD, Haynes HA, McKee PH, Redston M, Granter SR, Lazar AJ. Basal cell carcinoma with matrical differentiation: a case study with analysis of beta-catenin. *J Cutan Pathol* 2005; 32(5): 245-50
33. Son KD, Kim TJ, Lee YS, Park GS, Han KT, Lim JS, Kang CS. Comparative analysis of immunohistochemical markers with invasiveness and histologic differentiation in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 2008; 97(7): 615-20