

PERAN MUTASI GEN *p53* PADA KARSINOGENESIS SEL BASAL KULIT

Kadek Pramesti Dewi, Ni Wayan Winarti

Bagian / SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan keganasan kulit non-melanotik tersering dan mempunyai kaitan erat dengan paparan sinar ultra violet (UV). Keganasan ini berasal dari sel-sel pluripotensial stratum basalis epidermis maupun selubung akar folikel rambut. Gambaran klinis dan histopatologis terdiri dari KSB tipe klasik (noduler) dan KSB varian (tipe superfisial, fibroepithelial, KSB dengan diferensiasi adneksal, basoskuamous, *infiltrating, morpheaform*).

Kanker pada tubuh manusia muncul karena adanya mutasi genetik pada gen-gen yang terlibat dalam kontrol pertumbuhan sel, seperti onkogen, *tumor suppressor gene*, gen apoptosis, dan *DNA repair gene*. Pada kebanyakan kasus KSB, gen yang tersering mengalami mutasi adalah *tumor suppressor gene p53*. Mutasi ini timbul akibat paparan langsung sinar UV, bergantung pada dosis, durasi dan intensitas paparan.

Gen *p53* dikenal dengan sebutan *guardian of the genome*, karena fungsinya sebagai sensor terhadap terjadinya kerusakan DNA. Adanya kerusakan DNA menginduksi aktivasi *p53* untuk menghentikan siklus sel saat memasuki fase G1, sehingga memberikan kesempatan kepada *DNA repair protein* bekerja memperbaiki kerusakan DNA. Lebih dari itu, *p53* juga mengaktifasi *gen GADD45 (growth arrest and DNA damage)* untuk membantu perbaikan DNA. Jika perbaikan gagal, *p53* akan mengarahkan sel dengan DNA yang rusak ke mesin apoptosis.

Pada sel-sel basal terpapar UV, gen *p53* mengalami mutasi dan inaktivasi. Karena itu, sel-sel dengan DNA yang mengalami kerusakan non-lethal akan mengalami ekspansi klonal sehingga tumbuh menjadi lesi pra kanker dan akhirnya kanker (KSB). [MEDICINA 2014;45:38-42]

Kata kunci: karsinoma sel basal, karsinogenesis, gen *p53*

THE ROLES OF *p53* GENE IN CARCINOGENESIS OF SKIN BASAL CELL CARCINOMA

Kadek Pramesti Dewi, Ni Wayan Winarti

Department of Anatomical Pathology, Udayana University Medical School / Sanglah Hospital Denpasar

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is the commonest non-melanotic skin malignancy in human and has strong relationship with sun-exposure. This malignancy is derived from pluripotent cells of stratum basale of epidermis and hair follicle. Clinical and histopathological types include classic nodular type and variant type (superficial, fibroepithelial, BCC with adnexal differentiation, basosquamous, infiltrating, morpheaform).

Carcinogenesis is usually involving genes that regulate cell growth, such as oncogenes, tumor suppressor genes, genes that regulate apoptosis and DNA repair genes. In most BCC cases, tumor suppressor gene *p53* was found to be the most frequent gene altered. This alteration is related to sun-exposure, depend on dose, duration and intensity of exposure.

p53 gene is known as the guardian of the genome because of its role in detect DNA damage. Activated *p53* will inhibit cell cycle in G1 phase to give enough time for DNA repair protein to repair the damaged DNA. In addition, *p53* also activate GADD45 (growth arrest and DNA damage) gene that also involve in DNA repair. If the repair failed, *p53* will direct the cell with DNA damage to apoptosis machinery. Ultra violet exposed basal cells show mutation and inactivation of *p53* gene, hence the cells with non-lethal DNA damage will undergo clonal expansion, that lead to formation of pra cancerous lesion and cancer. [MEDICINA 2014;45:38-42]

Keywords: basal cell carcinoma, carcinogenesis, *p53* gene

PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan keganasan kulit non-melanotik tersering pada manusia. Keganasan ini berasal dari sel pluripotensial stratum basalis yang terbentuk secara terus menerus sepanjang kehidupan manusia. Pada umumnya tumor ini tumbuh dari epidermis, tetapi dapat pula tumbuh dari selubung akar folikel rambut.¹

Walaupun umumnya tumbuh lambat dan jarang metastasis, KSB menyebabkan angka kesakitan yang signifikan karena mempunyai kecenderungan tumbuh invasif lokal dan residif. Selain itu, KSB tipe agresif, seperti tipe mikronoduler dan *morpheaform*, menunjukkan angka metastasis yang cukup tinggi.^{1,2}

Predileksi utama KSB adalah area kulit yang terpapar langsung sinar matahari. Sekitar 80% kasus KSB terjadi pada kulit kepala dan leher, 30%-nya terjadi pada kulit hidung. Hubungan antara sinar matahari (radiasi ultraviolet (UV)) dan KSB merupakan sesuatu yang kompleks dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain tipe kulit serta pola dan dosis dari paparan tersebut. Selain paparan UV, telah diketahui beberapa faktor risiko terjadinya KSB antara lain genodermatosis, immunosupresi serta paparan berbagai karsinogen lain.^{2,3}

Radiasi UV, terutama UVB, dengan spektrum 290–320 nm diduga sebagai faktor risiko utama KSB. Radiasi dengan panjang gelombang tersebut dapat memicu mutasi pada *tumor-suppressor gene* yang merupakan tempat tersering terjadinya imbas akibat kerusakan DNA. Fungsi normal *tumor-suppressor gene* adalah sebagai barier fisiologis terhadap ekspansi klonal dan mutasi gen, selain itu dapat menghalangi proliferasi sel yang berlebih maupun metastasis sel yang

dikendalikan oleh onkogen. Hilangnya fungsi supresi ini dapat diakibatkan oleh mutasi berupa kerusakan *genome, chromosomal rearrangement* dan *nondisjunction*, konversi gen atau mitosis rekombinasi. Telah diketahui bahwa paparan sinar UV dapat menyebabkan mutasi pada *tumor suppressor gene p53* yang terletak pada kromosom 17p13.1 dan berperan penting pada karsinogenesis KSB.^{1,4}

Pada tulisan ini akan dipaparkan hubungan antara sinar UV dan mutasi gen *p53* dalam karsinogenesis KSB.

G A M B A R A N KLINIKOPATOLOGIK KSB

Karsinoma sel basal (KSB) paling sering terjadi pada kulit area kepala dan leher (80% kasus), dilanjutkan berturut-turut kulit badan (15%), lengan dan tungkai. Namun demikian, KSB pernah pula dilaporkan terjadi pada area yang tidak biasa, seperti aksila, payudara, area perianal, genitalia, telapak tangan, dan telapak kaki. Secara klinis, lesi KSB tidak selalu klasik, karena KSB mempunyai beberapa varian yang nampak berbeda, baik secara klinis maupun histopatologik.^{2,5,6}

Karsinoma sel basal (KSB) noduler yang merupakan KSB tipe klasik umumnya menunjukkan gambaran lesi noduler atau nodulo-ulseratif dengan dasar ulkus yang melebar dan tepi yang menggaung (“ulkus rodent”). Secara histopatologik, tumor tersusun atas sel-sel basaloid proliferasif membentuk kelompok pulau-pulau solid dengan tepi tersusun *palisading*. Sel-sel tersebut tumbuh infiltratif dalam lapisan dermis dengan degenerasi miksoid. Di antara stroma miksoid dan tepi kelompok sel dijumpai ruang retraksi.^{2,7,8}

Beberapa gambaran klinis yang tidak klasik antara lain berupa lesi makula atau plak kemerahan bersisik mirip dermatitis (varian superfisial), lesi induratif berwarna putih atau

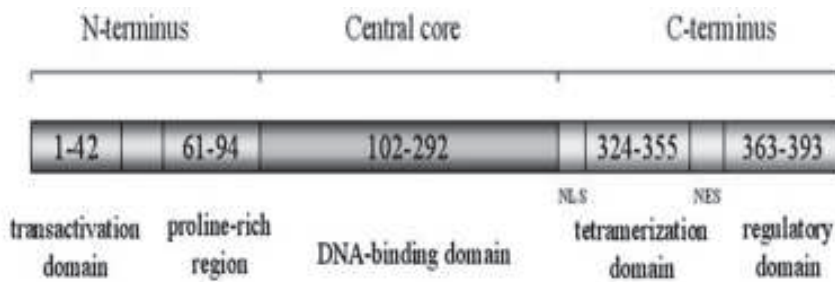
skar tidak berbatas tegas (varian *morpheaform*, infiltratif atau fibrosis), dan lain-lain.²

Gambaran histopatologik KSB bervariasi. Berbeda dengan KSB klasik noduler, KSB superfisial tersusun atas sel-sel basaloid yang membentuk struktur lobulus, menonjol dari epidermis, atau dari folikel rambut dan kelenjar ekrin, menuju ke dermis, dikelilingi oleh stroma miksoid longgar. Struktur lobulus tersebut biasanya terbatas pada papila dermis. Karsinoma sel basal fibroepitelial terdiri dari sel-sel basaloid yang membentuk sarang-sarang atau *cord* bercabang. Sel-sel basaloid tersebut tersusun memanjang dari epidermis membentuk pola penetrasi. Sel-sel tumor tampak dikelilingi oleh stroma fibrovaskular. Karsinoma sel basal dengan diferensiasi adneksa memberikan gambaran *basaloid buds*, kelenjar sebaceous dan elemen trikelema. Karsinoma sel basal basoskuamous tersusun atas sel-sel tumor dengan sitoplasma luas, disertai material keratin, inti pleomorfik, kromatin vesikular, dan dapat tanpa *palisading* inti. Karsinoma sel basal tipe *infiltrating* memberikan gambaran berupa sel-sel basaloid tersusun membentuk struktur *strands, cords* dan *columns* dengan sitoplasma tipis. Karsinoma sel basal ini sering menunjukkan invasi perineural, sedangkan *palisading* inti dan ruang retraksi biasanya tidak ditemukan.⁸

Karena sangat bervariasi, diagnosis KSB tidak dapat ditegakkan tanpa pemeriksaan histopatologik.

STRUKTUR GEN *p53*

Gen *p53* merupakan suatu fosfoprotein inti yang memiliki berat molekul sebesar 53 kDa, dikode oleh 20 kilobasa (kb), mengandung 11 ekson dan 10 intron, dan terletak pada bagian lengan pendek dari kromosom 17. Protein *p53 wild type* (p53wt), mengandung sebanyak 393 asam



Gambar 1. Struktur gen *P53*.

amino dan terdiri dari beberapa struktur dan komponen penting yang dapat dilihat pada **Gambar 1**.^{9,10}

Bagian *N-terminus* mengandung *transactivation domain* (residu 1-42) dan *proline-rich region* (residu 61-94) dengan urutan sekuen PXXP yang multipel atau berulang (X adalah asam amino). Selain itu, terdapat *central core* sebagai *DNA-binding domain* (residu 102-292) dan bagian *C-terminus* (residu 324-393). Bagian *C-terminus* dibagi menjadi dua bagian, yaitu daerah yang mengandung domain oligomerisasi atau tetramerisasi (residu 324-355) dan domain regulasi (residu 363-393).¹⁰

Bagian *N-terminus* digunakan untuk aktifitas transaktivasi dan berinteraksi dengan berbagai macam faktor transkripsi, seperti asetiltransferase dan *murine double minute 2* (MDM2). *Murine double minute 2* adalah suatu protein yang berperan khusus dalam menghancurkan protein p53. Daerah yang kaya proline memainkan peranan penting dalam stabilitas p53 yang diregulasi oleh MDM2 tersebut. p53 menjadi lebih rentan terhadap degradasi oleh MDM2 jika daerah yang kaya proline tersebut dihilangkan.¹⁰

Central core terutama dibentuk dari ikatan *deoxyribonucleic acid* (DNA), dibutuhkan untuk sekuen ikatan DNA spesifik, terdiri dari dua kopi rantai 5'-PuPuPuC(A/T)-(T/A)GPyPyPy-3'. Bagian *C-terminus* berfungsi sebagai domain regulasi negatif yang berfungsi untuk

menginduksi proses kematian sel atau apoptosis dan mengatur *DNA binding domain* (mengunci *DNA binding domain* sebagai bentuk yang laten). Apabila interaksi antar *C-terminus* dan *DNA domain binding* diputus atau dihilangkan oleh modifikasi post translasi, seperti proses fosforilasi dan asetilasi, *DNA binding domain* akan menjadi teraktivasi, selanjutnya akan menginduksi aktivitas transkripsi.¹⁰

FUNGSI GEN p53

Protein p53 ditemukan dalam jumlah yang sangat rendah pada sel yang tidak terpapar oleh stressor. p53 ini terikat pada protein *murine double minute 2* atau protein *human double minute* (HMD2) yang berfungsi mencegah aktivasi p53. Kerusakan DNA, misalnya karena paparan sinar UV, hipoksia, dan paparan stressor lainnya, akan disensor oleh salah satu dari dua macam gen yaitu *ataxia-telangiectasia mutated* (*ATM*) dan *ataxia-telangiectasia and Rad3 related* (*ATR*). Aktivasi gen-gen tersebut menyebabkan fosforilasi berbagai gen target, termasuk p53.¹⁰

p53 yang teraktivasi akan menginduksi transkripsi *CDK inhibitor CDKN1A* (*p21*). Selanjutnya p21 ini menghambat kompleks cyclin-CDK dan fosforilasi RB, sehingga mencegah siklus sel masuk ke fase G1 (terjadi penghentian siklus sel). Berhentinya siklus sel dapat memberi kesempatan pada *DNA repair protein* untuk memperbaiki DNA yang rusak. Selain itu, p53 sendiri juga membantu proses

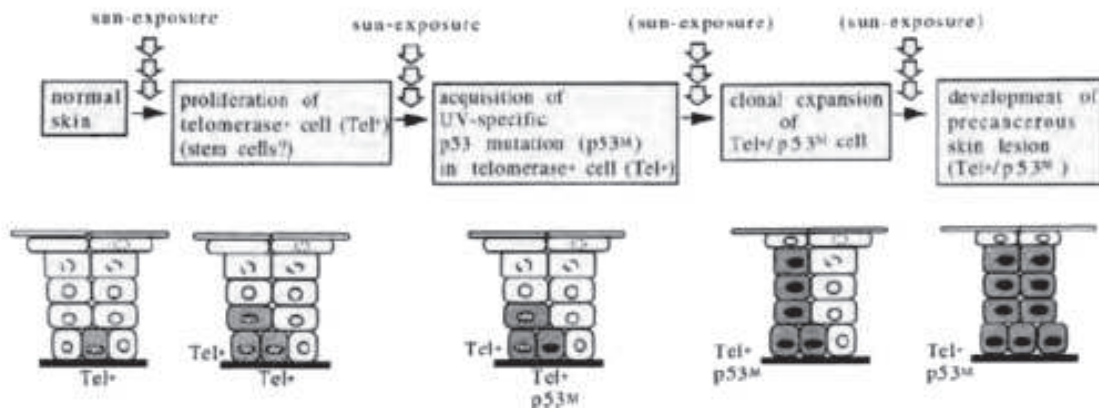
perbaikan DNA dengan cara menginduksi protein tertentu seperti GADD45 (*growth arrest and DNA damage*) dan juga melalui *transcription-independent mechanism*. Jika perbaikan DNA berhasil, maka p53 sendiri akan menaikkan kembali regulasi MDM2, sehingga terjadi destruksi p53 dan penghambatan terhadap siklus sel menjadi terhenti.¹¹

Selain menginduksi penghentian siklus sel untuk perbaikan DNA, p53 juga berfungsi menginduksi apoptosis. Ikatan antara p53 dengan *DNA repair gene* lebih kuat dibandingkan ikatannya dengan gen apoptosis. Artinya, jika ada kerusakan DNA, maka *DNA repair gene*-lah yang akan diinduksi terlebih dahulu. Jika perbaikan gagal, maka sel yang mengandung DNA yang rusak akan diinduksi ke mesin apoptosis melalui aktivasi gen *Bax*. Ekspresi *Bax* yang diinduksi oleh p53 dapat mempercepat proses apoptosis, dengan membentuk heterodimer dengan Bcl-2 melalui protein homolognya (BH1 dan BH2), sehingga mampu menghambat aktivitas Bcl-2. Hambatan terhadap Bcl-2 menyebabkan inaktivasi inhibisi apoptosis.¹¹

MUTASI GEN p53 PADA KARSINOGENESIS KSB

Mutasi p53 mempunyai hubungan yang sangat erat dengan radiasi UV dan karsinogenesis KSB. Mutasi p53 tidak hanya dijumpai pada jaringan tumor ganas, namun juga dijumpai pada lesi prakanker *actinic keratosis*, sehingga disimpulkan bahwa mutasi p53 terjadi sejak awal proses karsinogenesis, bahkan sebelum manifestasi klinisnya muncul.⁷ **Gambar 2** di bawah mengilustrasikan kerusakan akibat UVB terhadap mutasi dan inaktivasi *tumor suppressor gene p53* pada KSB.

Kulit normal manusia mengandung sejumlah populasi



Gambar 2. Karsinogenesis pada KSB.¹²

sel stem yang mengandung enzim telomerase, selanjutnya disingkat sel stem Tel^+ . Akibat paparan sinar matahari, sel stem Tel^+ berproliferasi sehingga populasinya bertambah. Paparan yang berlanjut terus, menyebabkan mutasi pada gen *p53* pada sel-sel tersebut, sehingga terbentuk sel stem Tel^+ dengan $p53^M$. Berikutnya sel-sel stem Tel^+ dengan $p53^M$ mengalami ekspansi klonal sehingga terbentuk lesi prakanker dan akhirnya kanker.¹²

Analisis terhadap mutasi pada *p53* menegaskan bahwa terdapat hubungan antara paparan UV, kerusakan DNA dan karsinoma pada kulit. Radiasi UVB dan UVC dapat menginduksi kerusakan DNA yang khas menghasikan dimer *cyclobutane-type pyrimidine* (CPD) dan *pyrimidin (6-4) pyrimidone* atau disebut juga (6-4) *photoproduct*. Pada paparan UV berulang dijumpai mutasi pada gen *p53*. Pada KSB, jenis mutasi yang sering ditemukan adalah mutasi langsung secara independen pada kedua alel gen *p53* menghasilkan bentuk *p53* mutan. *Loss of heterozygosity* (LOH) ada juga ditemukan, namun frekuensinya lebih jarang dibandingkan dengan kanker lain.¹³

Jenis mutasi yang terjadi pada umumnya merupakan transisi sekuens dipyrimidine $C\hat{a}T$ dan $CC\hat{a}TT$ yang karakteristik untuk mutasi yang disebabkan oleh UVB. Ultra violet dapat

mengakibatkan kerusakan pada dimer sitosin yang tidak dapat diperbaiki, sehingga terjadi mutasi tandem, yaitu dua residu sitosin digantikan oleh dua basa timin. Mutasi ini dapat terjadi pada kodon 241, 248, 250 dan 258. Deteksi mutasi pada tandem sekuens $CC\hat{a}TT$ pada kodon 247 dan 248 lebih banyak dilakukan dengan alasan, mutasi tandem tersebut lebih spesifik dibandingkan mutasi tunggal $C\hat{a}T$. Selain itu kodon 248 menyandi asam amino arginin yang berperan penting dalam fungsi *tumor suppressor gene*. Mutasi *p53* merupakan prediktor KSB, terdapat *dose response relationship* yaitu terjadi peningkatan risiko KSB seiring dengan peningkatan frekuensi mutasi.¹⁴⁻¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan Bholshakov¹⁶ didapatkan mutasi *p53* pada tandem sekuens $CC\hat{a}TT$, sebesar 66% pada KSB agresif (tipe mikronodular dan morfeaform) dan 38% pada KSB non agresif. Hal ini menunjukkan peran dari radiasi UV terhadap terjadinya KSB agresif, sehingga mutasi *p53* dapat pula dijadikan faktor prediktif untuk KSB agresif.

RINGKASAN

Karsinoma sel basal merupakan keganasan kulit non melanotik tersering pada manusia. Keganasan ini berkaitan erat dengan radiasi UV, sehingga

lebih sering muncul pada area kulit yang terpapar langsung sinar matahari.

Radiasi UV, tergantung pada intensitas, dosis dan lamanya paparan, dapat menginduksi kerusakan DNA sel-sel pluripoten stratum basalis kulit dan menimbulkan mutasi pada *tumor suppressor gene p53*. Jenis mutasi *p53* yang sering terjadi akibat paparan UV adalah transisi sekuens dipyrimidine $C\hat{a}T$ dan $CC\hat{a}TT$ pada kodon 241, 248, 250 dan 258. Pada sebagian kecil kasus, juga ditemukan adanya LOH. Akibat mutasi ini, terjadi inaktivasi *p53* sehingga fungsinya sebagai *guardian of the genome* tidak berjalan. Efek antiproliferasi untuk perbaikan kerusakan DNA serta induksi apoptosis tidak terjadi, sehingga sel-sel dengan DNA yang mengalami kerusakan non lethal dapat terus berkembang dan sifatnya yang labil akan menginduksi mutasi-mutasi selanjutnya, sehingga terjadilah KSB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Carucci JA, Leffell Dj. Basal Cel Carcinoma. Dalam: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-7. Philadelphia: WB Saunders Co; 2008. h. 1036-42.
2. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Review Article: Current

- Concepts Basal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2262-9.
3. Ramsey ML. Basal Cell Carcinoma. *Emedicine* May [serial online] [diakses tanggal 9 Mei 2006]. Diunduh dari: URL: <http://www.emedicine.com/derm/topic47.ht>
 4. Martinez AAR, Fransisco G, Cabral LS, Neto CF, Ruiz IRG. Molecular Genetiks of Non-melanoma Skin Cancer. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(5):405-19.
 5. Ghaderi R, Haghghi F. Original Article: Immunohistochemistry Assesment of P53 Protein in Basal Cell Carcinoma. *Iranian Journal Of Allergy, Asthma And Immunology*. 2005;4(4):167-71.
 6. Ansarin H, Daliri M, Arabhsahi RS. Expression of p53 in Aggressive and Non Aggressive histologic Variant of Basal cell Carcinoma. *European Journal of Dermatology*. 2006;16(5):543-7.
 7. Tilli CMLJ, Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaekers FCS. Review Article: Molecular Aetiology and Pathogenesis of Basal cell Carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2005;152:1108-24.
 8. Kossard S, Epstein JEH, Cerio R, Yu LL, Weedon D. Basal Cell Carcinoma. Dalam: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, penyunting. WHO: Pathology and Genetic of Skin Tumours. Lyon: IARC; 2006. h.13-19.
 9. Syaifudin M. Gen Penekan Tumor p53, Kanker dan Radiasi Pengion [serial online] 2007 [diakses tanggal 20 Agustus 2010]. Diunduh dari: URL: http://www.batan.go.id/ptkmr/BioMedika/Publikasi%202007/MS_BAlara_Vol_8_3_Apr07.pdf.
 10. Bai L, Zhu WG. P53: Structure, Function and Therapeutic Application. *Journal of Cancer Molecules*. 2006;2(4):141-53.
 11. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. Dalam: Kumar F, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, penyunting. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h. 284-92.
 12. Fabricius EM, Hoffmeister B, Raguse JD. Molecularbiology of Basal Cell Carcinoma, Basal Cell Carcinoma [serial online], Maret 2012, [diakses tanggal 14 Maret 2012]. Diunduh dari: URL: <http://www.intechopen.com/books/basal-cell-carcinoma/molecularbiology-of-basal-cell-carcinoma>.
 13. Ratner D, Peacocke M, Zhang H, Xiao LP, Hui CT. UV spesific P53 and PTCH mutation in Sporadic Basal Cell Carcinoma of Sun-Exposed Skin. *Acad J Am Dermatol*. 2005;44(2):293-7.
 14. Gadheri R, Haghghi F. Mutation of P53 in Skin Cancer: a Case Control Study. *Iran J Med Sci*. 2007;32(1):5-8.
 15. Rady P, Scinicariello F, Wagner RF, Tying SK. P53 Mutation in Basal Cell Carcinomas. *America Association for Cancer Research*. 2013;52:3804-6.
 16. Bolsakov S, Walker CM, Storm SS, Selvan MS, Clayman GL, Naggar AE, dkk. P53 mutations in Human Agressive and Non aggressive Basal and Squamous cell Carcinoma. *American association for Cancer Research*. 2008;9:228-34.