

Mutasi Onkogen dan *Tumor Suppressor Gen* pada Xeroderma Pigmentosum

(*Oncogene and Tumor Suppressor Gene mutation in Xeroderma Pigmentosum*)

Shinta Dewi Rahmadhani, Sawitri*, Willy Sandika**

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, Departemen/Staf Patologi Anatomi**, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Xeroderma pigmentosum (XP) adalah penyakit yang jarang, diturunkan secara autosomal resesif dengan gangguan pada perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang sering mengakibatkan keganasan. Pada XP terdapat lesi DNA yang tidak dapat diperbaiki dan mutasi gen yang mengatur perkembangan kanker kulit. **Tujuan:** Menjelaskan patogenesis molekular dan genetik XP, terutama *tumor suppressor gen* dan mutasi onkogen. **Telaah Kepustakaan:** Pasien XP dengan radiasi sinar ultraviolet (UV) menghasilkan perkembangan yang tinggi dari *squamous cell carcinoma* (SCC), *basal cell carcinoma* (BCC), dan melanoma maligna (MM). Hal itu bisa dikarenakan hipersensitifitas akut perbaikan DNA yang tidak sempurna karena mutasi *tumor suppressor gen* (gen p53, INK-ARF, dan PTCH) dan gen Ras pada proto-onkogen (Ha-ras, Ki-ras, dan N-ras). **Simpulan:** Deteksi mutasi gen dapat dilakukan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) dan *single strand conformation polymorphism* (SSCP-PCR).

Kata kunci : Xeroderma pigmentosum (XP), mutasi onkogen, mutasi *tumor suppressor gen*.

ABSTRACT

Background: Xeroderma pigmentosum (XP) is rare disease, autosomal recessive with *deoxyribonucleic acid* (DNA) repair disorder which can cause carcinogenesis. In XP, there are unrepaired DNA lesions and mutations gene that regulated the development of skin cancer. **Purpose:** To explain molecular pathogenesis and XP genetic, especially mutation oncogenes and tumor suppressor genes. **Review:** XP patient, by exposure to sunlight, leads to the development of *squamous cell carcinoma* (SCC), *basal cell carcinoma* (BCC), and melanoma maligna (MM). It is due to acute hypersensitivity from imperfect DNA repair due to mutation of tumor suppressor gene (gene p53, INK-ARF, and PTCH), and Ras gen in proto-oncogenes (Ha-ras, Ki-ras, and N-ras). **Conclusion:** Gene mutation detection can be performed using *polymerase chain reaction* (PCR) and *single strand conformation polymorphism analysis* (SSCP-PCR).

Key words : Xeroderma pigmentosum (XP), oncogenes mutation, tumor suppressor genes mutation.

Alamat korespondensi: Sawitri, Departemen /Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, e-mail: sawitri.rh@gmail.com

PENDAHULUAN

Xeroderma pigmentosum (XP) adalah penyakit yang jarang, diturunkan secara autosomal resesif dengan tingkat gangguan pada perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Ditandai dengan gejala klinis kulit yang sensitif terhadap sinar matahari atau ultraviolet (UV).¹ XP ditemukan di semua benua dan semua kelompok ras, tidak ada perbedaan jumlah wanita dan laki-laki.¹

Diagnosis XP ditegakkan berdasarkan anamnesis dan gambaran klinis.¹ Gambaran klinis pada XP dapat meliputi gambaran klinis di kulit, okular, neurologi

dan organ lainnya, namun demikian gambaran histopatologis pada XP tidak khas.^{1,2} Pada gejala awal terdapat aktinik keratosis.¹

Dasar terjadinya XP adalah defek perbaikan DNA, khususnya perbaikan dari *Nucleotide excision repair* (NER).² Gangguan perbaikan DNA pada XP menyebabkan banyak mutasi gen yang dapat menjadi predisposisi keganasan.^{1,2} Mutasi gen penyebab keganasan adalah *tumor suppressor* dan onkogen. Keganasan pada pasien XP terjadi pada kulit, diantaranya *squamous cell carcinoma* (SCC), *basal cell carcinoma* (BCC) dan melanoma maligna (MM).¹

TELAAH KEPUSTAKAAN

XP telah ditemukan di hampir semua benua dan semua kelompok ras, tidak didapatkan perbedaan antara jumlah wanita dan laki-laki, serta meliputi berbagai ras diantaranya, ras kulit putih, Asia, hitam dan penduduk asli Amerika.² Tahun 1970, angka kejadian di Amerika Serikat sebanyak 1 dari 250.000 populasi dan di Jepang sebanyak 1 dari 20.000 populasi.² Survei terbaru di Eropa barat menunjukkan angka kejadian sekitar 2,3 per juta kelahiran hidup.² Prevalensi paling tinggi terdapat di Afrika Utara dan Timur Tengah, terutama pada komunitas dengan pernikahan kerabat dekat yang sering terjadi.

Di Indonesia penyakit ini terbilang jarang, pada studi retrospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Medik pada tahun 2010-2014 hanya ditemukan 2 kasus XP.³ Selain itu terdapat pasien XP lainnya yang tidak dirawat inap tetapi berobat di rawat jalan atau langsung konsultasi di departemen lain karena sudah terjadi keganasan.

Sekitar satu setengah populasi pasien dengan XP mempunyai riwayat reaksi *sunburn* akut akibat pajanan UV minimal.^{4,5} Pada semua pasien terdapat *lentiginos* yang muncul pada kulit terutama yang terpajan sinar matahari (Gambar 21-A).⁴ Median onset umur pasien XP adalah antara 1 sampai 2 tahun.⁴ Pajanan sinar matahari yang terus menerus menyebabkan kulit pasien menjadi kering disertai dengan peningkatan pigmentasi.⁴

Gambaran aktinik keratosis premalignan muncul pada usia awal (Gambar 2.1-B).⁴ Munculnya perubahan warna kulit yang terpajan sinar matahari pada anak-anak dengan XP mirip dengan yang terjadi di petani dan pelaut setelah bertahun-tahun terpajan oleh pajanan sinar UV yang ekstrim.⁴ Gambaran ini jarang ditemukan pada tempat yang terlindung sinar matahari, seperti misalnya pantat (Gambar 2.1-D).⁴

Pasien XP mempunyai kemungkinan besar untuk mengalami keganasan pada kulit. Pada pasien yang berumur rata-rata 3-5 tahun mempunyai kemungkinan hingga 10.000 kali lebih besar daripada anak normal untuk mengalami *non melanoma skin cancer* (NMSC), BCC, SCC atau melanoma.^{4,5} NMSC berasal dari keratinosit lapisan basal epidermis. Frekuensi NMSC didapatkan pada sekitar 50% penderita XP yang berusia dibawah 10 tahun (literatur lain menyebutkan 8 tahun).^{4,5} BCC lambat tumbuh dan jarang bermetastasis sedangkan SCC cepat tumbuh menjadi tumor invasif dengan kapasitas untuk bermetastasis. SCC pada pasien XP mempunyai kemungkinan tinggi untuk metastasis (4%) dibandingkan dengan populasi normal (2%).

Melanoma maligna (MM) diturunkan dari melanosit dan 15-20% terjadi atipikal.⁵ Peran UV untuk menginduksi terjadinya MM sampai saat ini masih belum jelas, tetapi pada pasien XP dengan area MM yang terkena adalah area yang terpajan sinar matahari, yakni 65% berlokasi pada kepala dan leher, 28% pada lengan dan kaki dan 7% pada sisa tubuh.⁵

Selain pada kulit, abnormalitas neurologi juga dilaporkan terjadi pada 30% pasien.⁴ Onset abnormalitas neurologi terjadi pada saat masa bayi atau pada beberapa pasien tertunda sampai dekade kedua. Abnormalitas neurologi dapat terjadi ringan, seperti isolasi hiporefleksi atau berat dengan retardasi mental progresif, tuli sensorineural (dimulai dengan kehilangan pendengaran secara bertahap, atau kejang).⁴

Kelainan okular adalah gambaran penting dari XP, kasus ini muncul sesering gambaran abnormal kulit pada XP. Bagian posterior dari mata (retina) terlindungi dari radiasi UV daripada bagian anterior (kelopak mata, kornea dan konjungtiva) sehingga manifestasi klinis terbatas pada daerah anterior (Gambar 1 D).⁴ Pajanan sinar UV yang berulang pada mata dapat menyebabkan keratitis yang berat yang menyebabkan kekeruhan kornea dan vaskularisasi.⁴

Gambaran histologi fase pertama XP tidak khas, terbatas pada hiperkeratosis, peningkatan melanin, epidermal atrofi yang bervariasi dan fokal basal hipermelanosis,^{6,7} dengan beberapa *rete ridges* yang dapat memanjang dimana pada *rete ridges* yang lain dapat terjadi atrofi.⁵ Pada fase pertama ini sering ditemukan aktinik keratosis (Gambar 2).⁶ Fase kedua, terdapat hiperkeratosis, perubahan pigmen dan terkadang teleangiectasis.⁶ Gambaran histologi pada fase kedua tidak khas dikarenakan terdapat variasi tumor yang merupakan komplikasi dari XP, yaitu SCC (Gambar 3) dan BCC.⁶

XP merupakan hasil dari mutasi salah satu dari delapan gen.^{2,7} Ketujuh gen (XPA hingga XPG) terlibat dalam perbaikan *photoproduct* yang diinduksi oleh UV pada DNA dengan melalui proses *nucleotide excision repair* (NER).⁸ Protein XPC dan XPE dibutuhkan untuk mengenali *photoproduct* di DNA (Tabel 1). XPB dan XPD adalah bagian dari protein kompleks, yang membuka struktur dari DNA disekitar lokasi *photoproduct*.⁸ Protein XPA melakukan verifikasi bahwa protein di posisi yang benar dan *nuclease* dari XPG dan XPF dapat memotong DNA pada sisi yang rusak, dan diganti oleh DNA utuh.⁸

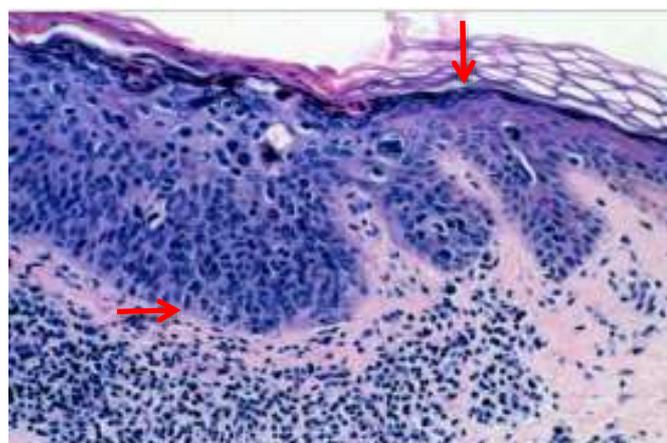
Gen kedelapan tidak mempengaruhi NER, disebut XP variant (XPV) yang mempunyai masalah dalam replikasi DNA yang mengandung kerusakan yang diinduksi UV.⁸ Replikasi DNA biasanya dilakukan oleh DNA polimerase, tetapi pada kasus ini

DNA polimerase tidak bisa menangani kerusakan pada *template DNA*.⁸ Untuk kerusakan karena UV, sel

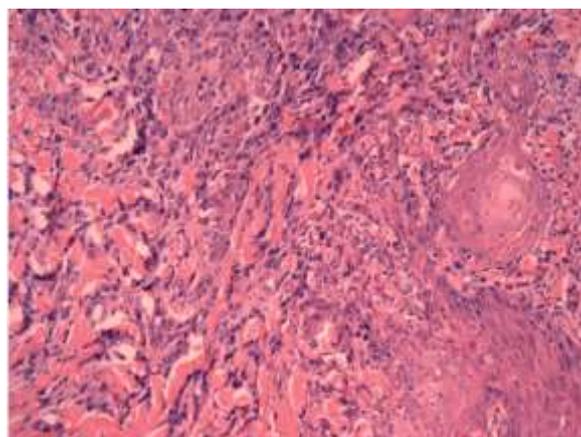
menggunakan DNA polimerase- η yang digunakan untuk memperbaiki kerusakan.⁸



Gambar 1. Xeroderma pigmentosum. **A.** Gambaran pigmen yang berubah, atrofi, kering dan keilitis pada pasien berusia 16 tahun. **B.** Bagian pipi dari pasien 14 tahun dengan makula hiperpigmentasi dengan ukuran yang bervariasi, aktinik keratosis, karsinoma sel basal. **C.** Kornea berkabut, pembuluh darah konjungtiva yang menonjol. **D.** Makula hiperpigmentasi dengan ukuran bervariasi dan tersebar di daerah akromik di bagian belakang, dengan bagian pantat yang terlindung sinar matahari pada pasien berusia 14 tahun.⁶



Gambar 2. Gambaran histologi aktinik keratosis dari individu dengan xeroderma pigmentosum. Terdapat gambaran atipik keratinosit dan parakeratosis (pembesaran 40x).⁵



Gambar 3. Gambaran histologi Xeroderma pigmentosum dengan *squamous cell carcinoma*, diambil dari wajah seorang anak berusia 5 tahun, gambar panah adalah bentuk keratin *pearl* (pembesaran 40x).⁶

Tabel 1. Defek molekuler pada Xeroderma pigmentosum⁸

XP Group	Chromosomes	Gene
XP-A	1p22	XPA Nucleotide excision repair
XP-B	2q31	XPC-HHR23B Transcription coupled repair
XP-C	1q25	XPD Transcription coupled repair
XP-D	9q32	XPD/ERCC1 Transcription coupled repair
XP-E	11	XPE Nucleotide excision repair
XP-F	16p11	XPH/HR23A Transcription coupled repair
XP-G	17q21-25	XPG Transcription coupled repair
XP-variant	6p21	XPC/HR23B Transcription coupled repair

Sinar UV dapat menyebabkan dua *photoproduct* utama pada DNA yaitu, *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPDs) dan *pyrimidine photoproducts* (6-4PPs).⁸ Mereka adalah bentuk dominan kerusakan premutagen, yang dapat menyebabkan kematian sel, penuaan, mutasi gen dan karsinogenesis bila tidak sepenuhnya dikoreksi oleh sel perbaikan DNA atau *Nucleotide Excision Repair Nucleotide Excision Repair* (NER).⁸

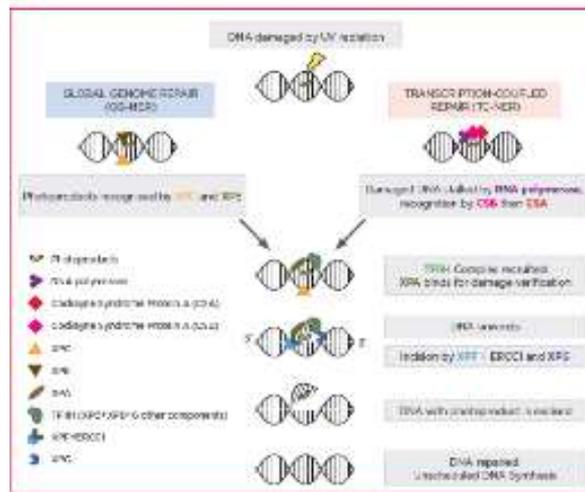
NER adalah sistem perbaikan DNA serbaguna yang dapat memperbaiki *photoproducts* yang diinduksi UV serta hasil adisi DNA besar lainnya yang disebabkan banyak senyawa kimia.⁸ Langkah pertama dari NER, pada lesi awal mempunyai dua mekanisme yang beroperasi secara paralel (Gambar 4), salah satunya disebut *global genome repair* (GGR), yang dapat beroperasi dimana saja dalam genom, yang lainnya adalah *transcription coupled repair* (TCR), yang khususnya mengeliminasi lesi dari *strand* yang ditranskripsi oleh gen aktif.⁹

Pasien XP memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mengalami kanker kulit. Terdapat dua

modifikasi mutasi gen pada XP yang mengatur transformasi sel ganas dan perkembangan kanker kulit pada umumnya, yaitu *tumor suppressor gen* dan mutasi onkogen. Mutasi ini dapat bersifat somatik dan *germline*.¹¹

Tumor suppressor gen adalah pengatur pertumbuhan resesif pada tingkat sel dan harus bermutasi dikedua alel untuk menyebabkan perubahan fenotip dalam sel T.¹¹ Fungsi utamanya untuk menghambat perkembangan kanker dengan memicu respons seluler dari kerusakan sel.^{11,12} Merupakan *gatekeeper* untuk menekan perkembangan kanker termasuk memicu respons seluler yang merusak dan menjadi apoptosis atau *cell cycle arrest* yang dapat bersifat sementara atau permanen.¹¹ Gen p53 telah diakui sebagai penekan tumor yang paling penting, gen ini ditemukan bermutasi di lebih dari setengah dari semua kanker manusia. Protein p53 mempunyai banyak fungsi modulasi yang berperan penting dalam transkripsi gen.¹¹

Tumor suppressor yang lain adalah INK4a-ARF yang mutasinya ditemukan kedua terbanyak



Gambar 4. Model *Nucleotide Excision Repair* (NER) dengan ultraviolet yang menginduksi DNA.¹⁰

di tumor manusia, setelahnya adalah PTCH.¹¹ P16INK4a menghalangi protein CDK4 dan p14ARF yang menstabilkan gen p53.¹¹ INK4a-ARF memainkan peran penting dalam regulasi siklus sel yakni, (1) p16INK4 yang menghambat protein dari *cyclin dependent kinase* (CDK) dan (2) p14ARF menstabilkan p53 dengan menghambat MDM2-dependent degradasi p53, dengan demikian secara khusus mengaktifkan jalur p53.¹¹

Banyak gen pembawa yang bertanggung jawab mengendalikan pertumbuhan sel normal, diferensiasi dan apoptosis diklasifikasikan sebagai proto-onkogen yang dapat diaktifkan dengan mutasi titik, amplifikasi, dan penataan ulang.¹¹ Gen-gen ini termasuk faktor pertumbuhan dan reseptor, protein yang terlibat dalam banyak jalur sinyal yang berbeda dan faktor transkripsi nuklir.¹¹ Pada tumor kulit aktivasi dari ras keluarga proto-onkogen, N-ras, Ki-ras, dan Ha-ras, mengkode GTP mengikat protein, hasil di aktivasi konstitutif ras sinyal transduksi.¹²

Pada mutasi spektra p53 mempunyai kemungkinan untuk melibatkan lingkungan karsinogen dan proses endogen pada etiologi kanker manusia.¹³ Mutasi pada p53 tertentu ditemukan pada kulit yang terpajan sinar matahari dan lesi prekursor jinak menunjukkan bahwa modifikasi ini merupakan peristiwa awal perkembangan tumor kulit.¹³

Analisis pada NMSC menunjukkan bahwa frekuensi dari mutasi p53 berkisar antara 50-90%, hal ini lebih tinggi daripada malignansi internal.¹³ Pada tumor kulit, mutasi *hotspot* spektra secara signifikan berbeda dan bergantung pada tipe tumor (BCC, SCC, atau melanoma maligna). Pada XP kodon 248 juga ditemukan pada SCC dan MM. SCC menunjukkan lima titik mutasi p53 pada kodon 179, 196, 248, 278, dan 282.¹¹ Pada kanker kulit nonmelanoma, mutasi dari

p53 ditemukan dengan presentase tinggi pada SCC dan sekitar 50% dari BCC.¹¹

Perubahan spesifik dari kanker kulit berhubungan dengan pajanan radiasi sinar UVB.¹⁵ Pada transmisi yang bersamaan ini didapatkan 36% dari mutasi XP ditemukan pada XP BCC, 45% ditemukan pada XP MM, dan 61% ditemukan pada XP SCC, yang mana hal ini jarang ditemukan pada kanker kulit non XP.^{11,14}

Pada SCC terdapat tipikal kehilangan satu alel p53, isolasi mutasi alel lainnya pada tumor. BCC, mutasi cenderung berkelompok di wilayah tertentu dari gen p53 pada ekson 5 dan 9.¹⁷ Tidak ada kehilangan alel pada BCC tetapi mutasi cenderung ditemukan pada kedua alel p53. Terdapat mutasi p53 pada kasus melanoma, meskipun insidensi mutasi p53 pada melanoma kurang (kurang dari 25% kasus XP melanoma).¹⁴

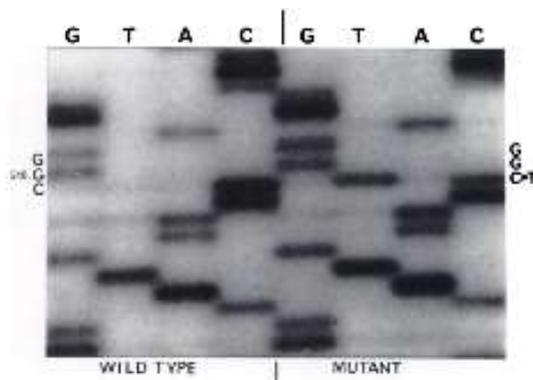
Pada penelitian untuk melihat mutasi gen p53 dari 14 pasien dengan BCC dilakukan prosedur menggunakan biopsi yang dikumpulkan dengan prosedur operasi standar, lalu dibekukan dengan nitrogen cair dan disimpan pada suhu -80°C hingga terjadi ekstraksi DNA.⁵ Setelah itu dilakukan pembacaan dengan *polymerase chain reaction* (PCR).⁵

SSCP adalah teknik untuk mendeteksi mutasi berdasarkan dari konfirmasi tiga dimensi diambil dari DNA single strain di lingkungan nondenaturasi.¹⁵ Pada gambaran sekuensi DNA dibawah tampak mutasi titik pada ekson 7 (Gambar 5). Dua *tumor suppressor gen*, p16INK4a dan p14ARF telah dikode dan diaktifkan oleh lokus *cyclin dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A).¹² Inaktivasi dari CDKN2A dapat terjadi dari delesi homozigot, titik mutasi, atau

metilasi dari banyak tipe tumor termasuk kanker kulit.¹²

Sel-sel epitel skuamosa tampak sangat sensitif untuk jalur regulasi pertumbuhan yang melibatkan gen yang hasilnya iregulasi di berbagai karsinoma, khususnya SCC.¹² Penelitian pada tikus, gangguan

dari lokus INK-ARF mengakibatkan tikus rentan terhadap SCC. Akumulasi dari p16INK4a yang di observasi pada sel HeLa setelah iradiasi UV dalam siklus sel merupakan perubahan penting pada UV yang menginduksi tumorigenesis.¹²



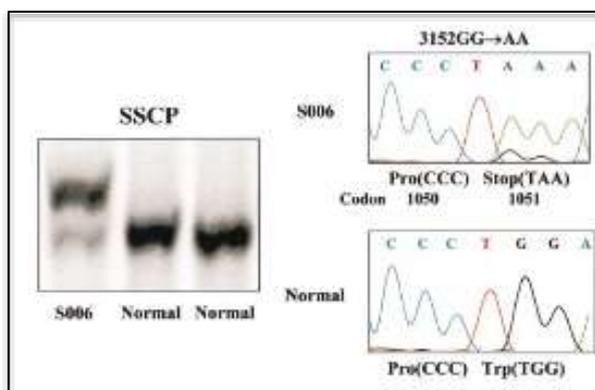
Gambar 5. Sekuensi DNA *autoradiograph* dari ekson 7 gen p53. Heterozigot transisi C-T dideteksi, dalam substitusi arginin untuk triptofan.¹²

Deteksi mutasi gen INK-ARF dari 38 kulit epitel neoplasma dari pasien XP dikumpulkan setelah prosedur operasi.¹⁵ Bagian tumor dibekukan dengan *snap-frozen* pada nitrogen cair dan disimpan pada -80°C lalu dilakukan sekuensing DNA. Hasil pada literatur ini, dibaca menggunakan *Single strand conformation polymorphism analysis* (SCP-PCR), analisis mutasi dari lokus INK4a-ARF identifikasi terdapat 13 mutasi, dari 18 kasus SCC, 33% mempunyai total 10 mutasi, sedangkan pada 10 kasus BCC, memiliki 3 mutasi.¹⁵

Studi genetik menunjukkan bahwa fenomena tipe Nevus BCC (NBCC) adalah mutasi germinal dari PTCH, *tumor suppressor gen* yang terletak pada kromosom 9q22.3.¹⁶ Pada literatur lain mengatakan bahwa satu dari tiga mutasi PTCH juga bisa menjadi SCC. Perubahan PTCH pada sampel SCC dengan

perubahan nukleotida pada PTCH gen, juga mengandung perubahan spesifik gen UV p53.¹⁶

BCC sporadik juga ditemukan untuk menunjukkan frekuensi mutasi gen PTCH, tetapi hanya 30% yang merupakan penyusunan ulang sedangkan hampir 70% adalah mutasi titik.¹² Pada PTCH belum ditemukan mutasi yang menyebabkan terjadinya melanoma. Deteksinya menggunakan parafin yang berisikan jaringan tumor, yang ditempatkan pada 1,5 ml tabung *microcentrifuge* dan dicuci pada larutan *xylene* selama tiga kali (30 menit setiap kali).¹⁶ Bagian itu kemudian tercerna dalam *buffer* dengan protein K pada 55°C semalam. Tumor DNA genom itu kemudian diekstraksi. PCR-SSCP digunakan sebagai awal metode skrining, dan PCR produk menunjukkan sekuensing untuk konfirmasi mutasi.¹⁶

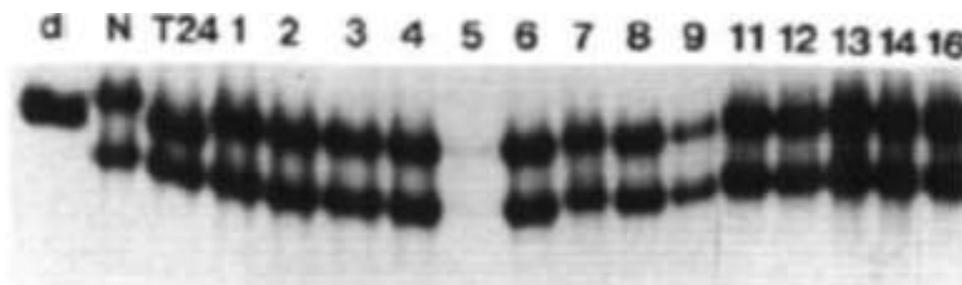


Gambar 6. Identifikasi dari mutasi gen PTCH dari sampel *squamous cell carcinoma*.¹⁷

Frekuensi modifikasi gen Ras (mutasi titik, amplifikasi, dan penataan ulang) yang dilaporkan pada kanker kulit dari populasi umum bervariasi dari 5%-40% yang mencerminkan heterogenitas dalam sampel yang digunakan.¹⁶ Frekuensi yang tinggi pada XP tumor dipengaruhi oleh tinggi tingkat amplifikasi dan penataan ulang *ha-ras*, *c-myc*, onkogen mitogenik.¹⁷

Perbandingan studi NMSC dari populasi normal dengan pasien XP menunjukkan frekuensi mutasi dua kali lipat lebih tinggi (50%) dari populasi normal.^{2,16} Mayoritas mutasi tumor terletak pada kodon 12 ditemukan di 3 ras gen dengan dominasi untuk perubahan N-ras.⁵ Studi literatur penelitian mutasi Ras diambil dari 13 pasien XP dengan SCC dan 2 BCC.

Diambil jaringan tumor sebesar 5mm, lalu dilakukan parafinisasi dengan *xylene* dan dibilas dua kali dengan etanol.¹⁹ Genomik DNA dimurnikan dari jaringan oleh K proteinase dan RNase A, diikuti dengan ekstraksi dengan fenol kloroform. Daerah di ekson 1 mencakup kodon 1-37 dan di ekson 2 meliputi kodon 38-97 dari *Ha-ras*, *Ki-ras*, dan gen *N-ras* yang diperkuat menggunakan primer yang tercantum pada Tabel 2, setelah itu dibaca menggunakan SSCP-PCR.¹⁹ Pada jurnal ini, pembacaan dari analisis SSCP dari ekson *Ha-ras* dan tumor DNA ditunjukkan pada gambar 7. Semua fragmen memiliki mobilitas yang sama dari sel-sel normal, menunjukkan bahwa tidak ada mutasi yang hadir dalam fragmen.¹⁹



Gambar 7. Analisis *single strand conformation polymorphism* (SSCP) dari ekson 1, *Ha-ras* gen pada Xeroderma Pigmentosum tumor kulit. Nomor tumor tertulis diatas garis dan N mengindikasikan fibroblas yang normal. Tidak ada mutasi pada gambaran ini.¹⁹

PEMBAHASAN

Pada XP terjadi berbagai mutasi gen yang bersifat somatik dan *germline*. *Tumor suppressor gen* adalah gen pengatur pertumbuhan resesif pada tingkat sel, yang merupakan pintu gerbang utama untuk menekan perkembangan kanker termasuk memicu respon selular yang merusak dan menjadi apoptosis atau *cell death*. Untuk gen pembawa yang bertanggung jawab mengendalikan sel normal, diferensiasi dan apoptosis diklasifikasikan sebagai proto-onkogen.

Sampai saat ini mutasi dari *tumor suppressor gen* dan onkogen adalah penyebab karsinogenesis, terutama pada kulit yaitu SCC, BCC, dan MM. Pada mutasi ini terjadi kerusakan perbaikan DNA, sehingga bila terjadi kerusakan DNA akibat sinar UV atau pajanan karsinogenesis dari luar mengakibatkan mutasi permanen yang menyebabkan neoplasma.

Sampai saat ini terapi pada XP masih bersifat suportif, untuk itu diperlukan usaha untuk mengungkap patogenesisnya untuk dapat dilakukan terobosan untuk penatalaksanaannya. Salah satu cara yang dapat dilakukan yakni, deteksi mutasi gen dengan menggunakan PCR dan SSCP-PCR.

KEPUSTAKAAN

1. Digiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132:785-96.
2. PallerA, Mancini A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 5th ed. Brisbane; Elsevier, 2016.
3. Adisty R. Studi retrospektif: Insidensi dan penatalaksanaan genodermatosis di IRNA Kulit dan Kelamin RSUD DR. Soetomo Surabaya tahun 2010-2014. Unpublished
4. Burnd T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C: Rook's textbook dermatology. 8th ed. Oxford: Willey Blackwell; 2010.
5. Lehmann AR, MccibbonD, Stefanini M. xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:2-6.
6. Weedon D. Weedon's skin pathology. 3rd ed. Brisbane; Elsevier, 2010.
7. Fromm LK, James DW. Xeroderma pigmentosum. (cited 2016 July 5). Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1119902-overview>.

8. Emmert S, Schubert S, Lehmann J. Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *JDDG* 2014;1210:867-72.
9. Sarasin A, Grosjesan LD. The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors. *Mutation Research* 2005;571:43-56.
10. Senthil M, Lehmann AR, Fassih H. Xeroderma pigmentosum: A multidisciplinary approach. *EMJ Dermatol* 2013;1:54-63.
11. Dupuy A, Sarasin A. DNA damage and gene therapy of xeroderma pigmentosum, a human DNA repair-deficient disease. *Mutation Research* 2014;27:1-7.
12. Lavu S, Srivastava M, Srivastava KS. Analysis of the tumor suppressor gen p53 in xeroderma pigmentosum fibroblast. *Cancer Letter* 1994;85: 9-12.
13. PallerA, Mancini A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 5th ed. Brisbane; Elsevier, 2016.
14. Dumaz N, Drougard X, Sarasin A, Grosjesjean LD. Spesific UV-induced mutation spectrum in the p53 gene of skin tumors from DNA-repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:10529-33.
15. Rady P, Scinicariello F, Wagner R, Tyring K. p53 mutations in basal cell carcinomas. *Cancer Res* 1992;52:3804-6.
16. Sato M, Nishigori C, Lu Y, Yagi T. far less frequent mutations in *ras* gene than in the *p53* gene in skin tumor of xeroderma pigmentosum patients. *Mol Carcinog* 1994;11:98-105.
17. Soufir N, Grosjean LD, Salmoniere P. Association between INK4a-ARF and p53 mutations in skin carcinomas of xeroderma pigmentosum patients. *National Cancer Institute* 2000;92:1841-7.
18. Ping XL, Ratner Dm, Zhang H, Zhang JM. PTCH mutations in squamous cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol* 2000;116:614-6.
19. Grosjean LD. Xeroderma pigmentosum and skin cancer. Dalam: Ahmad Si, Hanaoka F, editor. *Molecular mechanism of xeroderma pigmentosum*. New York:Springer;2008.h.637-46.