



Peranan Jalur *Hedgehog* pada Karsinoma Sel Basal

Mohamad Mimbar Topik^{1*}, Melina Handayani²

¹SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RSUD Cut Meutia, Aceh Utara, 24412, Indonesia

²Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, 24351, Indonesia

*Corresponding Author : drmimbar@unimal.ac.id

Abstrak

Karsinoma sel basal merupakan keganasan kulit yang berasal dari sel yang tidak mengalami keratinisasi dan terdapat pada lapisan basal di epidermis dan merupakan kanker kulit yang paling sering terjadi. Patogenesisnya berhubungan dengan faktor genetik, lingkungan, dan paparan sinar matahari (sinar uv). Secara molekuler, karsinoma sel basal disebabkan karena adanya mutasi pada gen supresor tumor. Komponen yang termasuk dalam gen supresor tumor yaitu, *patch hedgehog-1* (Ptch 1) dan TP53. *Patch hedgehog-1* merupakan komponen yang paling sering menjadi penyebab dari karsinoma sel basal melalui aktivasi kembali jalur pensinyalan *Hedgehog*. Sekitar 90% kasus karsinoma sel basal mengalami mutasi pada komponen ini. Sehingga hampir semua karsinoma sel basal menunjukkan aktivasi konstitutif dari jalur pensinyalan *Hedgehog*.

Kata Kunci : *Hedgehog pathway, karsinoma sel basal, sinar UV*

Abstract

Basal cell carcinoma is a skin malignancy originating from non-keratinized cells and is found in the basal layer of the epidermis and is the most common skin cancer. Its pathogenesis is related to genetic, environmental, and exposure to sunlight (UV sunlight). Molecularly, basal cell carcinoma is caused by mutations in tumor suppressor genes. The components included in the tumor suppressor gene are hedgehog-1 patch (Ptch 1) and TP53. The hedgehog-1 patch is the most common component of basal cell carcinoma through reactivation of the Hedgehog signaling pathway. About 90% of cases of basal cell carcinoma have mutations in this component. Almost all basal cell carcinomas exhibit constitutive activation of the Hedgehog signaling pathway.

Keywords : *Hedgehog pathway, basal cell carcinoma, UV sunlight*

Pendahuluan

Kulit memiliki 3 jenis sel, yaitu sel basal, sel skuamosa dan sel pigmen yang disebut melanosit, sehingga secara umum jenis kanker kulit terdiri dari karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa dan melanoma. Karsinoma sel basal merupakan kanker kulit yang paling sering

terjadi (1). Karsinoma sel basal menyumbang 75% dari semua kanker kulit dan merupakan tumor ganas yang paling umum pada populasi kulit putih. Risiko rata-rata individu berkulit putih untuk berkembangnya karsinoma sel basal sekitar 30%. Diperkirakan sekitar 1,8% karsinoma sel basal terjadi pada kulit gelap dan 19 kali lebih sering pada kulit yang lebih terang (2).

Tingkat kejadian karsinoma sel basal telah dilaporkan meningkat di seluruh dunia sebagai akibat dari meningkatnya umur yang panjang pada populasi umum dan lamanya paparan sinar matahari (3). Data epidemiologis dunia menunjukkan peningkatan insidensi KSB 3-10% dalam setahun, hal ini diduga berkaitan dengan penipisan lapisan ozon (2% dalam 20 tahun terakhir) dan perubahan gaya hidup. Angka kejadian karsinoma sel basal sebesar 124-849 per 100.000 orang per tahun, tergantung lokasi geografiknya (2).

Karsinoma sel basal sering dihubungkan dengan jalur pensinyalan *Hedgehog* yang teraktivasi kembali. Jalur pensinyalan *Hedgehog* merupakan jalur transmisi sinyal dari membran sel ke inti sel. Transmisi sinyal ini bertujuan untuk proliferasi suatu sel sehingga sel tersebut semakin banyak jumlahnya. Jalur pensinyalan *Hedgehog* yang teraktivasi kembali memainkan peran sentral dalam perkembangan banyak kanker, termasuk dalam perkembangan karsinoma sel basal. Sehingga penulisan referat ini bertujuan untuk menjelaskan peranan jalur *Hedgehog* pada proses terjadinya karsinoma sel basal (4).

Definisi

Karsinoma sel basal merupakan neoplasma ganas pada kulit yang berasal dari sel yang tidak mengalami keratinisasi pada lapisan basal epidermis, bersifat invasif lokal, agresif, destruktif, dan jarang bermetastasis (5). Karsinoma sel basal disebut juga basalioma, epitelioma sel basal, ulkus rodent, ulkus Jacob, atau tumor Komprecher (6).

Insidensi

Insidensi tertinggi karsinoma sel basal telah dilaporkan di Australia, diikuti oleh AS dan Eropa (3). Kasus terbanyak didunia adalah di Australia, yang mencapai 2% populasi penduduknya atau sekitar 650-1.560 kasus per 100.000 penduduk. Di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 900.000 - 1 juta pasien setiap tahun didiagnosis menderita karsinoma sel basal (6). Insidensi di Eropa sekitar 200-400 per 100.000 orang tiap tahunnya, sedangkan insidensi di Asia sekitar 16-20 per 100.000 orang per tahun (7). Indonesia, menurut data

Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (1989), dari 1530 kasus kanker kulit, yang terbanyak adalah kasus karsinoma sel basal (39,93%). Perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 2,1:1. Laporan terakhir menunjukkan rasio laki-laki banding perempuan menjadi 3:2. Karsinoma sel basal sering terjadi pada lanjut usia, berkisar antara 50–80 tahun, rata-rata terjadi pada usia 65 tahun. Pada beberapa penelitian epidemiologi, hanya 1-3% karsinoma sel basal yang diderita pada usia dibawah 35 tahun, terutama pada pasien dengan sindrom nevooid karsinoma sel basal yang berpotensi menjadi karsinoma sel basal pada usia muda (6).

Karsinoma sel basal lebih sering dijumpai pada orang berkulit terang daripada orang berkulit gelap, hal ini disebabkan sifat fotoproteksi melanin dan pengaruh sinar matahari yang sangat berperan dalam perkembangan karsinoma sel basal. Paparan sinar UV dapat memicu mutasi pada gen penghambat tumor yang menginduksi sel normal menjadi ganas (2). Karsinoma sel basal lebih banyak terjadi pada laki-laki dibanding perempuan dan umumnya diatas usia 40 tahun. Hal ini karena laki-laki lebih banyak bekerja dan jenis pekerjaannya lebih sering terkena sinar UV (ultraviolet). Laki-laki banyak bekerja di luar ruangan sehingga meningkatkan resiko paparan sinar ultraviolet (8).

Peranan Jalur Hedgehog pada Karsinoma Sel Basal

a. Jalur pensinyalan *Hedgehog*

Jalur pensinyalan *Hedgehog* atau *Hedgehog Pathway* (HP) adalah pengatur pertumbuhan sel melalui transmisi sinyal antara membran sel dan inti sel yang bertujuan untuk proliferasi dan diferensiasi sel tersebut sehingga jumlahnya semakin banyak (9,10). Jalur pensinyalan *Hedgehog* juga dikenal sebagai *Hedgehog-Patched* (Hh-Ptch), *Hedgehog-Gli* (Hh-Gli) atau *Hedgehog-Patched-Smoothened* (Hh-Ptch-Smo) (4).

Jalur pensinyalan *Hedgehog* berperan penting dalam perkembangan atau embriogenesis banyak spesies vertebrata dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel sehingga jaringan dapat mencapai ukuran, lokasi, dan material sel yang cukup (11). Pada vertebrata, terdapat tiga jenis gen Hh (*Hedgehog*) yang telah terdeteksi, yaitu *Sonic Hedgehog* (SHh), *Indian Hedgehog* (IHh), dan *Desert Hedgehog* (DHh). Ketiga gen tersebut dapat terikat pada reseptor Ptch1. Jenis gen Hh yang paling sering diteliti dan memiliki aktivitas tertinggi dalam perkembangan berbagai organ selama embriogenesis adalah *Sonic Hedgehog* (SHh). SHh diekspresikan pada sistem saraf pusat, paru, gigi, intestinal, kulit dan folikel rambut selama proses perkembangan (4).

b. Komponen jalur pensinyalan Hedgehog

Terdapat beberapa komponen yang terlibat dalam jalur pensinyalan *Hedgehog*, diantaranya ligan *Hedgehog*, *Patched-1* (Ptch1), *Smoothened* (Smo), *Suppressor of fused* (Sufu), dan *Glioma-associated oncogene* (Gli) (13).

Patched (Ptch) adalah protein reseptor transmembran yang menekan kaskade pensinyalan *Hedgehog*. *Patched* bertindak sebagai reseptor kanonik untuk ligan *Sonic Hedgehog* (SHh). Saat tidak ada ligan *Hedgehog* maka Ptch akan menghambat migrasi SMO serta aktivitasnya (4)(12). Namun, apabila terdapat ligan *Hedgehog* maka fungsi supresi Ptch terhadap SMO tidak akan berfungsi karena tidak adanya proses inhibisi, sehingga transmisi sinyal yang tidak terkendali akan berlangsung terus menerus ke nukleus melalui perantara SMO (13).

Apabila berikatan dengan ligan Hh maka interaksi pengikatan ini memungkinkan pelepasan protein transmembran *Smoothened* (SMO) sehingga terjadi aktivasi faktor transkripsi Gli. Dengan tidak adanya ligan *Hedgehog*, Ptch akan memblokir migrasi SMO. SMO adalah koreseptor pada jalur pensinyalan Hh. Protein transmembran *Smoothened* (SMO) dapat bermigrasi ke inti sel dan mengaktifasi faktor transkripsi *Glioma-associated oncogene/ Gli* (Gli1, Gli2 dan Gli3). Gli1 mempunyai peran sebagai aktivator transkripsi, sedangkan Gli2 dan Gli3 dapat bertindak sebagai aktivator dan represor transkripsi (4).

Setelah SMO diinhibisi, Gli akan terikat pada Sufu di sitoplasma dan terfosforilasi oleh protein kinase A (PKA), *glycogen synthase kinase-3* (GSK3), dan casein kinase-1 (CK1). Hal ini akan menyebabkan pemecahan proteolitik Gli dari bentuk full-length (Gli-FL) menjadi bentuk represor (Gli-R). Gli-R akan bertranslokasi ke nukleus dan terikat pada gen target Hh dan menjaga gen target tersebut tetap dalam keadaan diam (*switched off*) (4). Namun sebaliknya, jika SMO tidak diinhibisi oleh Ptch maka jalur pensinyalan *Hedgehog* akan berlangsung kembali (9).

c. Pengaruh Jalur pensinyalan Hedgehog pada perkembangan karsinoma sel basal

Etiopatogenesis Karsinoma sel basal sampai saat ini tidak diketahui secara pasti. Namun secara teori, diduga berhubungan dengan faktor genetik, lingkungan, dan paling sering dipicu oleh paparan sinar matahari, khususnya sinar ultraviolet B (UVB) yang merangsang terjadinya mutasi pada gen supresor tumor (6).

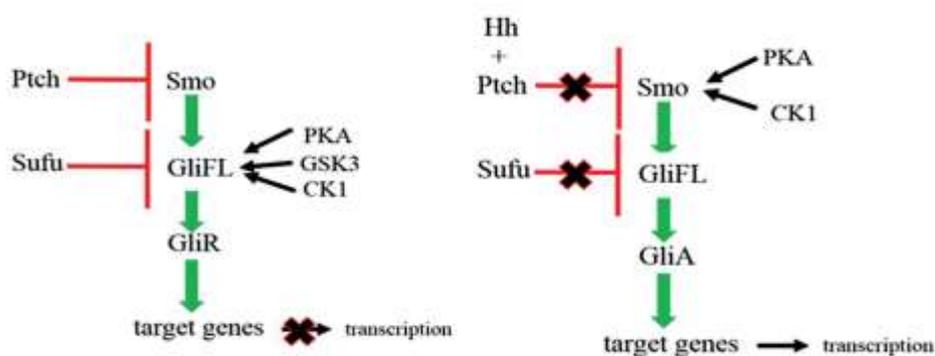
Sinar UV yang secara terus menerus mengenai stem cell kulit dapat mengakibatkan photoaging, immunosupresi, dan fotokarsinogen. Fotokarsinogen dapat menginduksi kerusakan DNA dengan menghasilkan *dimercylobutane-type pyrimidine* (CPD) dan

pyrimidine (6-4) pyrimidone atau derivat (6-4) photoproduct (2). DNA yang rusak akan diperbaiki oleh *Nucleotide Excision Repair* (NER). Jika DNA repair gagal maka akan terjadi mutasi protoonkogen menjadi onkogen atau inaktivasi tumor supresor gen pada sel tersebut (6).

Secara molekuler, karsinoma sel basal disebabkan karena adanya mutasi pada gen supresor tumor. Gen supresor tumor merupakan gen yang berfungsi untuk mencegah terbentuknya tumor. Komponen yang termasuk dalam gen supresor tumor yaitu, *patch Hedgehog-1* (Ptch1) dan TP53. *Patch Hedgehog-1* (Ptch1) merupakan komponen yang paling sering menjadi penyebab dari karsinoma sel basal melalui aktivasi kembali jalur pensinyalan *Hedgehog*. Sekitar 90% kasus karsinoma sel basal mengalami mutasi pada komponen ini (2), sehingga hampir semua karsinoma sel basal menunjukkan aktivasi konstitutif dari jalur pensinyalan *Hedgehog* (7,14).

Pada dasarnya jalur pensinyalan *Hedgehog* ini aktif ketika masih *infant*. Ketika sudah lahir, sinyal ini tidak terjadi lagi atau jika terjadipun hanya minimal, hanya saat diperlukan seperti saat terjadi luka untuk membentuk jaringan yang baru. Jalur *hedgehog* sebagian besar sudah tidak aktif atau kurang aktif pada orang dewasa. Sehingga Ptch1 akan menghambat SMO agar tidak memicu terjadinya transkripsi atau proliferasi sel yang berlebihan (15).

Pada karsinoma sel basal terjadi pengaktifan kembali jalur pensinyalan *Hedgehog* ini. Hampir semua karsinoma sel basal menunjukkan aktivasi konstitutif dari jalur pensinyalan *Hedgehog*, diduga berhubungan dengan *signaling pathway sonic Hedgehog* (SHH). Penyebabnya karena terdapat ligan *Hedgehog* yang berikatan dengan Ptch 1 sehingga Ptch 1 kehilangan fungsinya dalam menghambat SMO. Akibatnya, SMO dapat meneruskan sinyal ke GliFL, lalu menyebabkan transkripsi pada gen target sehingga sel tersebut terus menerus berproliferasi dan jumlah selnya terus bertambah banyak (7,14).

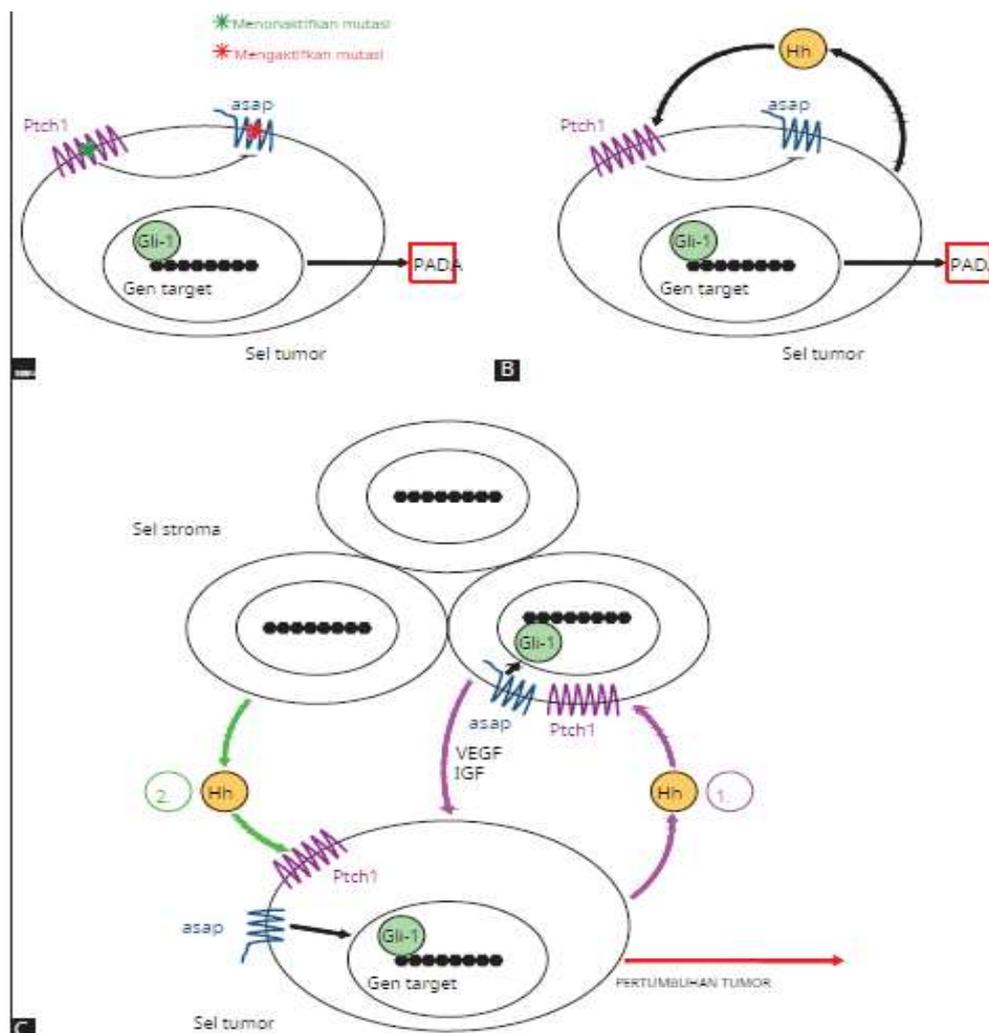


Gambar 1. Tampilan jalur pensinyalan *Hedgehog* yang disederhanakan.

(A) Dengan tidak adanya ligan *Hedgehog*, Gli-FL difosforilasi oleh protein kinase A, glikogen sintase kinase-3, dan kasein kinase-1. Hal ini menyebabkan pembelahan proteolitik dari Gli-FL menjadi Gli-R. Gli-R menekan ekspresi gen target. (B) setelah pengikatan ligan *Hedgehog*, Protein *Smoothed* difosforilasi oleh protein kinase A dan kasein kinase-1. Efek penghambatan Sufu dihilangkan dan aktivator Gli terbentuk. Aktivator Gli menginduksi transkripsi gen target (15)

d. Mekanisme Jalur Pensinyalan *Hedgehog*

Secara umum jalur pensinyalan *Hedgehog* diawali dengan terikatnya ligan *Hedgehog* ke protein transmembran *patched* (Ptch-1) yang kemudian mengaktivasi protein reseptor transmembran *smoothened* (SMO). Aktivasi SMO akan menghasilkan transmisi sinyal ke sejumlah protein yang saling berinteraksi dan selanjutnya mengaktivasi suatu kelompok faktor transkripsi Gli (Gli 1, Gli 2, dan Gli 3) pada gen target. Aktivasi faktor transkripsi ini akan membuat sel mengalami proliferasi sehingga terjadi peningkatan jumlah sel (11).



Gambar 2. Mekanisme jalur pensinyalan *Hedgehog* (15)

Ada 3 mekanisme jalur pensinyalan *Hedgehog*, yaitu :

Pertama, normalnya Ptch akan menginhibisi SMO. Namun ketika terjadi mutasi pada sel basal, maka sel basal yang mengalami mutasi tersebut dapat menghasilkan ligan *Hedgehog* sendiri atau yang disebut dengan ligan Hh. Kemudian ligan Hh itu akan berikatan dengan Ptch 1 dan mengaktifkannya (10). Akibatnya Ptch tidak akan menginhibisi SMO lagi, dengan demikian, SMO dapat memacu peningkatan Gli-FL dan aktivasi Gli-A pada gen target yang pada akhirnya terjadilah transkripsi dan proliferasi yang berlebihan pada sel basal (15).

Mekanisme kedua, ligan *Hedgehog* (Hh) diproduksi dan diambil oleh sel tumor yang sama atau sel sekitarnya, ketika sel basal yang mengalami mutasi menghasilkan ligan *Hedgehog* sendiri, ternyata ligan tersebut tidak hanya mampu berikatan dengan reseptor Ptch sel basal yang menghasilkannya tetapi ternyata ligan tersebut dapat juga ditangkap oleh sel lain disekitarnya, kemudian ligan *Hedgehog* itu berikatan dengan Ptch 1 pada sel lain yang menangkapnya sehingga Ptch 1 pada sel tersebut juga kehilangan fungsinya dalam menginhibisi SMO dan terjadilah reaktivasi jalur *Hedgehog*. Sel yang baru mengalami reaktivasi jalur *Hedgehog* ini akan menghasilkan ligan *Hedgehog* juga, sehingga siklus ini terus berulang (15).

Mekanisme ketiga, sel-sel di stratum basal yang mengalami mutasi juga menghasilkan VEGF (*Vasoendothelial Growth Factor*) dan IGF (*Insulin Like Growth Factor*). Akibatnya, sel basal yang mengalami mutasi dipicu untuk lebih banyak menghasilkan ligan *Hedgehog*. Selain itu, VEGF yang dihasilkan dapat memicu terbentuknya neovaskularisasi disekitar sel tumor. Sehingga banyak pembuluh darah baru yang terbentuk. Namun, pembuluh darah ini sifatnya rapuh. Inilah yang menjadi alasan kenapa pada lesi karsinoma sel basal mudah mengalami perdarahan (15).

Kesimpulan

Karsinoma sel basal merupakan tumor kulit ganas yang berasal dari sel nonkeratinisasi lapisan basal epidermis. Patogenesisnya berhubungan dengan faktor genetik, lingkungan, dan paparan sinar matahari. Secara molekuler, karsinoma sel basal disebabkan karena adanya mutasi pada gen supresor tumor. Komponen yang termasuk dalam gen supresor tumor yaitu, *patch Hedgehog-1* (Ptch 1) dan TP53. *Patch Hedgehog-1* merupakan komponen yang paling sering menjadi penyebab dari karsinoma sel basal melalui aktivasi kembali jalur pensinyalan *Hedgehog*. Sekitar 90% kasus Karsinoma sel basal mengalami mutasi pada

komponen ini. Sehingga hampir semua Karsinoma sel basal menunjukkan aktivasi konstitutif dari jalur pensinyalan *Hedgehog*.

Daftar Pustaka

1. Sinaga D. The Evaluation of Skin Cancer Profile in Fatmawati Hospital Centre. *J Educ Pract*. 2018;9(4):1–8.
2. Avianggi HD, Putri IN, - M, Widayati RI. Karsinoma Sel Basal Noduloulseratif Yang Diterapi Dengan Eksisi, Flap Rotasi Dan Skin Graft. *Media Derm Venereol Indones*. 2019;46(4):196–200.
3. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus–based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34.
4. Rifani L, Riesye A, Supri Iriyanti H. Jalur Pensinyalan Hedgehog pada Karsinoma Sel Basal. *PPDS Dep Patol Anat FK UI Jakarta*. 2019;6(2).
5. Agustina A, Pribadi S. Kombinasi Paramedian Forehead Flap dan Hinge Flap pada Basalioma Nasal dengan Defek Kompleks. *Cermin Dunia Kedokt J*. 2020;47(2):208.
6. Tan ST, Ghaznawie M, Reginata G. Deteksi Dini Karsinoma Sel Basal. *Indones J Cancer*. 2016;10(2):61–6.
7. Fakhrosa I, Sutedja EK, Agusni JH, Feriza V, Kedokteran F, Padjadjaran U. Manifestasi Klinis dan Gambaran Dermoskopi pada Karsinoma Sel Basal. *Syifa Med*. 2018;8(2):54–67.
8. Mawardi P, Prihadi IA. Frequency Distribution of Basalioma Skin Cancer at Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, Central Java. *Int Conf Public Heal*. 2021;
9. Urman NM, Mirza A, Atwood SX, Whitson RJ, Sarin KY, Tang JY, et al. Tumor-Derived Suppressor of Fused Mutations Reveal Hedgehog Pathway Interactions. *PLOS ONE J*. 2016;
10. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous Basal Cell Carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–33.
11. Loho LL. Basalioma. *J Biomedik*. 2013;5(3):21–6.
12. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, Beltramini G, Tomasello G, Ghidini M, et al. Basal Cell Carcinoma and Hedgehog Pathway Inhibitors: Focus on Immune

- Response. *Front Med.* 2022;9(June):1–8.
13. Mijušković ŽP. Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Serbian J Dermatology Venerol.* 2014;5(3):113–24.
 14. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303–17.
 15. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J.* 2018;18(1):8–20.