

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Sekitar 91% kanker yang ada di rongga mulut adalah karsinoma sel skuamosa⁽¹⁾. Karsinoma sel skuamosa rongga mulut (KSSRM) secara signifikan menyebabkan morbiditas maupun mortalitas. Prevalensi kanker mulut cukup tinggi, menempati urutan ke delapan kanker yang paling sering terjadi di dunia dengan laju insidensi yang bervariasi, 1-10 kasus per 100.000 penduduk di berbagai negara. Di beberapa negara berkembang di Afrika dan Asia, insidensi kanker dan pre-kanker pada rongga mulut semakin meningkat dan perlu mendapat perhatian.⁽²⁾

Perbedaan dasar dari sel normal dengan sel kanker adalah bahwa sel normal berproliferasi secara terbatas sementara sel kanker berproliferasi secara tak terbatas⁽³⁾. Karsinogenesis merupakan proses genetik yang memicu perubahan dalam morfologi dan tingkah laku seluler.⁽⁴⁾

Gen yang diikutsertakan dalam karsinoma sel skuamosa kepala dan leher meliputi proto-onkogen dan *tumor suppressor gene* (TSG)⁽⁴⁾. P53 meregulasi ekspresi gen yang terlibat dalam pemberhentian siklus sel dan apoptosis sebagai respon terhadap kerusakan genotoksik atau stres seluler. Kegagalan dalam fungsi p53 akan menimbulkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Sehingga, tidak mengherankan jika p53 adalah lokasi tersering dari perubahan genetik yang ditemukan pada kanker. Sekitar 50% kanker mengalami mutasi p53.⁽⁵⁾

Kebanyakan gen sebenarnya adalah anggota dari *gene family*. Pada tahun 1997, Caput dan *coworker* telah mengidentifikasi human homolog dari p53 yang disebut p73 (Kaghad *et al.*, 1997)⁽⁶⁾. Gen p73 memiliki tingkat kesamaan yang sangat tinggi dengan p53 pada regio yang berhubungan dengan p53 *N-terminal transactivation, central DNA binding, dan C-terminal oligomerization domain*.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Terdapat dua varian p73 dengan N-terminus yang berbeda, yaitu TAp73 dan Δ Np73⁽⁷⁾. Seperti p53, protein TAp73 dapat menginduksi kematian sel (proapoptosis)

dan juga mampu merepresi hTERT⁽⁸⁾. Protein $\Delta Np73$ tidak dapat menginduksi apoptosis, namun justru memiliki sifat antiapoptosis⁽⁹⁾. Ekspresi yang berbeda dari varian *transcriptionally active* (TA) dan *inactive* (ΔNp) akan membedakan fungsi p73 dan p53 dalam beberapa tipe sel dan pada fase tertentu siklus sel atau tahap diferensiasi.⁽¹⁰⁾

Meskipun jarang terjadi mutasi p73, ekspresi dan fungsi dari isoform-isoform p73 sangat jelas berubah pada beberapa kanker. Banyak yang melaporkan bahwa level protein dan mRNA p73 lebih tinggi pada jaringan tumor dibandingkan dengan jaringan sekitarnya yang normal. Terdapat pula laporan yang mendeskripsikan penurunan level p73 dan inaktivasi fungsi p73 pada beberapa kanker.⁽⁹⁾

Beberapa protein mutant p53, termasuk beberapa yang sering ditemukan pada tumor, dapat menginaktivasi p73. Inaktivasi p73 oleh mutant p53 tertentu dapat menyediakan keuntungan selektif dalam memicu tumorigenesis. Dalam situasi tertentu, kehilangan p73 dapat menimbulkan kanker dan aktivasi ekspresi p73 juga dapat memicu tumorigenesis. Paradoks ini dijelaskan oleh fakta bahwa p73 mengkode *isoform putative tumor suppressor* (TA) maupun *putative oncogene* (ΔNp) 73.⁽⁹⁾

Pada banyak jaringan normal manusia yang dipelajari, level p73 yang diekspresikan sangat sedikit. Namun, aktivitas supresi tumor oleh p73 diperkirakan memiliki peran penting dalam jaringan tertentu⁽¹¹⁾. Apabila p53 sedikit sekali diekspresikan pada sel epitel, maka sebaliknya p73 sangat terekspresikan pada jaringan epitel yang merupakan lokasi perkembangan karsinoma.⁽¹¹⁾

Melihat berbagai keunikan dan potensi p73 dalam aktivitas supresi tumor solid epitelial, dalam penelitian ini ingin diketahui profil protein p73 pada KSSRM dengan berbagai tipe mutasi p53 dan SNP pada kodon 72, juga pada jaringan mukosa mulut normal.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana profil protein p73 pada sel galur karsinoma sel skuamosa rongga mulut HSC-3 dan HSC-4?
2. Bagaimana profil protein p73 pada jaringan mukosa mulut normal?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Melihat profil protein p73 pada sel galur kanker mulut tipe HSC-3 dan HSC-4 berdasarkan berat molekul protein pada SDS PAGE.
2. Melihat profil protein p73 pada jaringan mukosa mulut normal berdasarkan berat molekul protein pada SDS PAGE.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan pada umumnya dan dapat menambah pengetahuan dalam bidang kedokteran gigi, khususnya yang berkenaan dengan aspek molekuler kanker mulut.