

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES



SKIN AND HAIR GENOMICS

Gianni Yosephine



PENDAHULUAN

Berdasarkan data *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2013, disebutkan bahwa penyakit kulit berkontribusi sebesar 1,79% terhadap beban penyakit secara global jika diukur menggunakan hitungan *disability-adjusted life years* (DALYs). Jenis-jenis penyakit kulit tersebut diantaranya adalah dermatitis, *acne vulgaris* (jerawat), urticaria, psoriasis, penyakit kulit yang disebabkan virus, penyakit kulit yang disebabkan jamur, *scabies*, melanoma, *pyoderma*, selulit, *keratinocyte carcinoma*, *decubitus ulcer*, dan *alopecia areata*. Kondisi kulit tersebut dapat terjadi pada pria maupun wanita dalam berbagai tahap kehidupan (anak-anak, remaja, dewasa, dan lanjut usia) (1).

Dalam dekade terakhir, *Genome Wide Association Study* (GWAS) telah mengidentifikasi variasi gen yang berhubungan dengan suatu fenotipe maupun kerentanan penyakit kulit pada berbagai etnis individu, termasuk Asia. Berbagai variasi genetik telah diketahui berasosiasi dengan berbagai jenis kondisi kulit, seperti selulit, *stretch marks*, jerawat, dermatitis atopik dan lain sebagainya. Kemajuan teknologi laboratorium saat ini, khususnya di bidang molekuler, menunjang dilakukannya identifikasi profil genomik untuk prediksi suatu penyakit. Prediksi kerentanan atau risiko individu terhadap penyakit kulit berdasarkan profil genomik bermanfaat dalam pencegahan penyakit (1).

PENYAKIT KULIT POLIGENIK DAN STUDI GWAS

Patologi dari penyakit kompleks melibatkan faktor lingkungan dan faktor genetik. Pendekatan berdasarkan model Mendelian sudah umum digunakan untuk memprediksi terjadinya suatu penyakit genetik. Meskipun demikian, pendekatan lain untuk prediksi penyakit kulit kompleks non-Mendelian yang melibatkan beberapa lokus seperti contohnya psoriasis, vitiligo, dermatitis atopik, *alopecia areata*, dan *androgenetic alopecia*, terus dikembangkan. Beberapa strategi untuk prediksi penyakit kulit kompleks non-Mendelian diantaranya adalah *From Twin Studies to Parametric Linkage Analyses*, GWAS, dan *Large-Scale Expression Studies Using Microarrays and RNA-Seq* (2).

GWAS merupakan metode baku emas untuk identifikasi *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang dimiliki oleh individu pada suatu populasi dengan kondisi yang sama. Metode ini menganalisis beberapa ribu bahkan beberapa juta SNP pada genom dan menggunakan jumlah sampel yang sangat banyak untuk mendeteksi perbedaan alel pada populasi kontrol dan populasi kasus secara akurat (2).

Beberapa studi GWAS telah berhasil mengidentifikasi setidaknya 11 jenis penyakit poligenik dalam waktu 6 tahun, dan mengkonfirmasi variasi genetik yang sebelumnya ditemukan pada studi *parametric linkage analysis* dan *genome-wide scan*, serta berhasil mengidentifikasi beberapa variasi genetik yang baru (2) (Tabel 1).

Tabel 1. Faktor genetik dari penyakit kulit poligenik. Beberapa studi berdasarkan linkage dan asosiasi telah dilakukan untuk mengetahui gen yang berperan dalam patologi beberapa jenis penyakit autoimun yang menyerang kulit, seperti psoriasis, *systemic lupus erythematosus* (SLE), *androgenetic alopecia* (AGA), *atopic dermatitis* (AD), *systemic sclerosis* (SSc), *vitiligo* (V), *alopecia areata* (AA), *pemphigus vulgaris* (PV), and *foliaceus* (PF) (2).

GWAS	Polygenic disease	Genetic signature: Variants in immune + skin-related genes	
		Genes identified by candidate gene association studies	Novel GWAS genes
2007	Systemic lupus	HLA, PTPN22, IL10, CRP, FCYRIIA, FCYRIIB, FCYRIIIA, PBX1, PARP, PCDC1, OAZ	IRF5, TNFAIP3, BLK, STAT4, ITGAM, PHRF1, TNFSF4, BANK1, PRDM1, ATG5, PTIG1, PXX, HIC2, UBE2L3, IRAK1-MECP2, TNIP1, JAZF1, UHRF1BP1, ETS1, IKZF1, RASGRP3, SLC15A4, WDFY4, ELF1, TNXB, LAMC, RPL7AP9, OR4A15
	Psoriasis	PSORS1(HLA), PSORS2, PSORS3, PSORS5, SLC 128A, TNF α , TNF β	LCE, CARD14, KLF4, IL12B, IL23A/R, IL13/4, IL28RA, TNFAIP3, TNIP1, TRAP31P2, ERAP1, PTTG1, CSMD1, GJB2, SERP1NB8, ZNF816A, NOS2, FBXL19, NFKB1A, REL, IFIH1, TYK2
	Androgenic alopecia	AR/EDA2R	PAX1/FOXA2, HDAC4, HDAC9, TARDBP, AUTS2, SETBP, 17q21.31
2008	Atopic dermatitis	FLG, LCE, SPINK5, IL13/4, CTLA4, TLR2,9, IRF2, CD14, CARD4, Fc ϵ RT β , IL18, TIM1, PHF11, MCC, IL4R, CARD15, RANTES, EOTAXIN, TGF β 1, SCCE, GSTT1	OVOL1, COL29A1, TMEM232, SLC25A46, C11orf30, TNFRSF60, ZGPAT
	Systemic sclerosis (SSc)	STAT4, OX40L, CD247, KCNA5, HLA, TNFAIP3, FAM167A, PTPN22, BLK, NLRP1, CD226, HGF	TNIP1, PSORS1C1, RHOB, SOX5, IRF6, TBX21, TNFSF4, UBE2L3, CTGF, BANK1
2009	Vitiligo	VIT1, MYG1, HLA, PTPN22, CTLA4, FOXD3, TSLP, NLRP1, XBP1, CAT, MITF, MBL2, VDR, GCH1, NALP1, ACE, AIRE, COMT	TVR, AIS2-4, MC1R, RERE, FOXP1, LPP, C6orf10, BTNL2, RNASET2, FGFR1OP, CCR6, SMOG2, IL2RA, RBM17, PRKB3, ZMIZ1, GZMB, UBASH3A, C1QTNF6
	Alopecia areata	HLA	ULBP3, 6:STX17, PRDX5, CTLA4, ICOS, IL2/21, IL2RA, Eos, ERBB3, MICA
2010	Pemphigus vulgaris and foliaceus	PV: DSG1, DSG3 PV autoantigens: DSG1, DSG3, HLA-DAA, DSC3, DSC1, ATP2C1, PKP3, CHRM3, COL21A1, ANXABL1, CD88, CHRNE	PV: ST18, HLA-DRB1, DQB1, ALCAM, LINGO2, ARPP-21, PTPAG, GPD1L, TCF4: PF: IL4/13, HLA
	Sjögren's syndrome	STAT4, TNFAIP3, HLA	GTF21, GTF2IRD1

Meta-analisis studi GWAS mengidentifikasi adanya variasi baru untuk beberapa penyakit seperti psoriasis, dermatitis atopik dan vitiligo. Menariknya, penemuan dari beberapa penyakit kulit mengindikasikan dasar mekanisme imun yang sama, dimana SNP dengan tingkat signifikansi yang tertinggi berlokasi pada *human leukocyte antigen* (HLA) dan gen yang menyandi molekul MHC class I & II, beberapa jenis sitokin, protein yang terlibat dalam regulasi fungsi sel T serta *natural killer cell* (NK cell). Meskipun demikian, SNP pada beberapa gen dengan peran spesifik yang telah diketahui dalam penentuan fenotipe masing-masing penyakit juga sudah teridentifikasi, misalnya gen *late cornified envelope* (LCE) yang menyandi protein *stratum corneum* dalam psoriasis, gen *TYR* dalam vitiligo dan gen *androgen receptor* (AR) dalam patologi *androgenetic alopecia* (2).

FAKTOR RISIKO GENETIK PADA BEBERAPA KONDISI KULIT DAN RAMBUT

Acne vulgaris

Acne vulgaris (*acne*) atau jerawat merupakan penyakit inflamasi kronis pada kulit yang dikarakterisasi oleh *papule*, *pustule* dan *nodule* yang muncul pada bagian wajah, dada dan punggung. Fitur klinis ini mengindikasikan adanya aktivitas kelenjar minyak yang berlebih, pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes* yang berlebih, serta inflamasi folikel rambut. Jerawat umumnya muncul pada masa pubertas dan dapat menetap hingga beberapa tahun setelahnya meninggalkan bekas luka (*scarring*) yang tidak dapat dihilangkan pada 20% penderitanya. Konsekuensi secara sosial ekonomi pada individu dengan jerawat dapat

berpengaruh pada peningkatan depresi dan rendahnya kepercayaan diri (3).

Studi pada keluarga dan subjek kembar mengindikasikan adanya kontribusi genetik secara substansial terhadap kerentanan timbulnya jerawat dengan tingkat heritabilitas diperkirakan mencapai 78-81%. GWAS telah memberikan kontribusi yang cukup signifikan dalam upaya pemahaman dasar genetik dari patogenesis beberapa penyakit inflamasi pada kulit, meskipun demikian upaya untuk mengkaraktirasi faktor genetik pada jerawat masih terbatas hingga saat ini. Berdasarkan studi GWAS, pada populasi Han Chinese dengan subjek 1.056 kasus dan 1.056 kontrol, telah diidentifikasi 2 lokus yang berhubungan dengan kerentanan jerawat, yaitu 1q24.2 dan 11p11.2 dengan *odd ratio* (OR) masing-masing 1,22 dan 1,23 (3).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Navarani *et al.* (2014) dengan jumlah subjek 1.893 kasus dan 5.132 kontrol ditemukan 3 lokus yang berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan jerawat, dimana setiap lokus tersebut menghasilkan produk protein yang berhubungan dengan jalur TGFB dan homeostasis kulit (Tabel 2). Secara biologis, TGFB memiliki peran yang konsisten dalam patogenesis jerawat. Hiperproliferasi keratinosit, yang menyebabkan obstruksi folikular dan pembentukan komedo dapat dihambat oleh TGFB. Selain itu, TGFB juga dapat mengurangi produksi kelenjar minyak yang berlebih, yang merupakan salah satu penyebab terjadinya jerawat serta memodulasi sistem imun bawaan ketika terjadi kolonisasi bakteri *P.acnes* (3).

Tabel 2. Tiga lokus teridentifikasi berhubungan dengan tingkat keparahan jerawat yaitu 11q13.1, 5q11.2 dan 1q41 (3)

Chromosomes	rsID	Position	Gene of interest	Risk allele	RAF		Discovery sample		Second-stage sample		Meta-analysis
					Cases	Controls	$P_{\text{discovery}}$	OR (95% CI)	$P_{\text{second stage}}$	OR (95% CI)	P_{combined}
11q13.1	rs478304	65'494'260	OVOL1, others	T	0.60	0.55	9.58×10^{-6}	1.20 (1.11-1.29)	2.65×10^{-7}	1.26 (1.16-1.38)	3.23×10^{-11}
5q11.2	rs38055	52'560'644	FST	A	0.36	0.32	6.02×10^{-5}	1.17 (1.08-1.27)	1.03×10^{-5}	1.24 (1.13-1.36)	4.58×10^{-9}
1q41	rs1159268	218'844'906	TGFB2	A	0.39	0.35	3.34×10^{-6}	1.17 (1.08-1.26)	3.17×10^{-3}	1.15 (1.05-1.26)	4.08×10^{-8}

Abbreviations: CI, confidence interval; RAF, risk allele frequency

Berdasarkan studi yang sama, transkripsi gen *TGFB2* dan *OVOL1* menurun secara signifikan pada jerawat *papule* akut dibandingkan kulit normal. *OVOL1* diekspresikan pada folikel rambut dan epidermis interfolikular. Gen ini menyandi *zinc-finger transcription factor* yang merupakan target dari pensinyalan TGFb/BMP7-Smad4, jalur yang diketahui berperan dalam regulasi pertumbuhan keratinosit. Lokus ketiga yaitu 5q11.2 terletak berdekatan dengan gen *FST*. Gen ini merupakan protein *soluble* yang memproduksi follistatin termasuk activin, yang berperan dalam formasi perlukaan pada kulit. Pada mencit, overekspresi *FST* berhubungan dengan penurunan proses penyembuhan luka, sedangkan overekspresi dari activin menunjukkan penebalan epidermis dan normal fibrosis pada kulit normal serta meningkatkan granulasi formasi jaringan setelah luka (3).

Keloid

Keloid merupakan pertumbuhan proliferasi pada kulit yang terjadi karena proses penyembuhan luka yang abnormal. Keloid juga diartikan sebagai luka yang terus berkembang secara invasif melebihi titik perlukaan awal dan ditandai dengan proliferasi fibroblas yang berlebihan pada matriks ekstraselular dan fiber kolagen. Jaringan lokal, khususnya keparahan luka atau infeksi berkaitan dengan pembentukan keloid. Meskipun demikian faktor genetik juga berperan dalam pembentukan keloid, hal ini dibuktikan dengan lebih tingginya tingkat kejadian keloid pada etnis berkulit gelap. Sebagian besar pengobatan keloid gagal karena setelah pengobatan keloid dapat terbentuk kembali (4).

Pembentukan keloid dan/atau progresi keloid berhubungan dengan beberapa faktor genetik dan epigenetik. Selain lebih sering terjadi pada individu berkulit gelap dan orang Asia, pasien keloid juga seringkali memiliki riwayat keluarga dengan kondisi yang sama. GWAS telah berhasil mengidentifikasi 4 lokus SNP pada 3 kromosom yang berbeda yang terkait dengan formasi keloid. Studi terbaru juga menyatakan bahwa beberapa mekanisme epigenetik berperan dalam formasi keloid, termasuk mekanisme metilasi DNA. Metilasi DNA dapat merubah aktivitas ekspresi

DNA sehingga berdampak pada pembelahan sel dan fenotipe sel. Mekanisme epigenetik lainnya adalah keterlibatan *non-coding* RNA yang dapat merubah bentuk fenotip sel (5).

Silsilah keluarga dari pasien keloid menunjukkan bahwa keloid dapat diturunkan melalui *autosomal dominant mode* dengan penetrasi yang tidak sempurna. Meskipun demikian keloid bukanlah penyakit keturunan yang polanya diketahui secara pasti seperti pada halnya penyakit Mendelian, melainkan keloid merupakan penyakit kompleks yang bersifat poligenik. Contoh keloid dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini (5). Keloid umumnya timbul pada bagian tubuh tertentu seperti telinga, dada, bahu atau perut bagian bawah. Arah pembentukan keloid berbeda-beda tergantung lokasinya, misalnya di bagian dada, keloid terbentuk memanjang secara horizontal disebabkan adanya kontraksi otot *pectoralis major*, sedangkan di perut bagian bawah keloid terbentuk memanjang vertical yang disebabkan adanya pergerakan otot *rectus abdominis* (5).



Gambar 1. Beberapa contoh keloid pada bagian tubuh [5].

Penelitian Nakashima *et al.* di Jepang berhasil mengidentifikasi 4 SNP yang berhubungan secara signifikan dengan formasi keloid, yaitu rs873549, rs1511412, rs940187, dan rs8032158 pada 3 kromosom yang berbeda yaitu 1q41, 3q22.3-23, dan 15q21.3. Selanjutnya Ogawa *et al.* melaporkan bahwa salah satu dari keempat SNP tersebut, yaitu rs8032158 juga berhubungan dengan keparahan keloid. Studi *genome-wide linkage* menemukan bahwa keloid berhubungan dengan kromosom 2q23 pada populasi Jepang dan kromosom 7p11 pada populasi Afrika-Amerika. Sejalan dengan populasi Jepang, penelitian di China, melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara keloid dengan kromosom 7p11 (5).

Beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa beberapa gen HLA berhubungan secara signifikan dengan keloid. *HLA-DRB1*15* merupakan salah satu gen dengan hubungan yang paling kuat dan teridentifikasi di populasi China dan juga Kaukasian. Gen lainnya yang dilaporkan memiliki hubungan kuat dengan keloid adalah *NEDD4* pada kromosom 15q21.3. Gen ini berperan dalam meningkatkan aktivitas *fibronectin* dan ekspresi kolagen tipe I sehingga dapat memicu akumulasi matriks ekstraselular dan fibrosis. Perlu digarisbawahi bahwa variasi-variasi genetik yang telah disebutkan hanya menjelaskan sebagian dari berbagai perubahan biologis maupun perubahan fisiologis yang terjadi pada pembentukan ataupun progresi keloid. Mekanisme terkait bagaimana gen-gen tersebut berkontribusi dalam patogenesis keloid masih belum diketahui secara pasti (5).

Selulit

Selulit merupakan kondisi kompleks yang umumnya dialami oleh wanita dewasa (80-90%), kondisi ini ditandai dengan perubahan pada permukaan kulit, dimana perubahan tersebut tampak seperti kulit jeruk. Umumnya kondisi ini terjadi pada bagian bokong dan paha, meskipun demikian bagian tubuh lainnya seperti perut dapat juga mengalami selulit. Secara penampilan, selulit dianggap tidak menarik, sehingga banyak pasien dengan selulit melakukan perawatan dan upaya pencegahan tanpa mengetahui penyebab munculnya selulit. Bukti menunjukkan bahwa selulit disebabkan karena adanya lemak berlebih. Penyebab pembentukan selulit pada kulit cukup kompleks dan melibatkan faktor hormonal, sistem mikrosirkulatori, matriks ekstraselular, perubahan yang disebabkan inflamasi ringan dan faktor yang diproduksi oleh adiposit (6).

Pengetahuan terkait faktor genetik dari selulit berpotensi meningkatkan pemahaman patofisiologi selulit secara keseluruhan. Studi asosiasi genetik yang dilakukan oleh Emanuele *et al.* melaporkan bahwa variasi genetik pada gen *ACE* dan *HIF1A* berhubungan dengan pembentukan selulit pada wanita sehat. Perubahan mikrosirkulasi pada jaringan adiposa diduga memiliki peran penting dalam

formasi selulit. Rossi dan Vergnanini melaporkan bahwa pada area dengan selulit, aliran darahnya 35% lebih rendah dibanding pada area normal. Meskipun demikian, Terranova *et al.*, menunjukkan bahwa penurunan sirkulasi darah justru merupakan akibat dari peningkatan adipositas. Sesuai dengan hal tersebut, pemeriksaan secara histologis pada tahap awal perkembangan selulit menunjukkan adanya adiposit dengan bentuk dan ukuran yang berbeda-beda, hal ini berkaitan dengan oedema dan dilatasi dari pembuluh limfatik. Oleh karena itu, adanya asosiasi gen *ACE* dengan selulit pada penelitian Emanuele *et al.* mengindikasikan bahwa perubahan sirkulasi secara lokal, merupakan penyebab (dan bukan akibat) dari formasi selulit (6).

Detail mekanisme yang menghubungkan polimorfisme *ACE* rs1799752 I/D dan selulit masih belum diketahui. Meskipun demikian, polimorfisme *ACE* diketahui memodulasi aktivitas *ACE*, sehingga dapat memengaruhi pembentukan angiotensin II pada beberapa jaringan, termasuk jaringan adiposa subkutan. Peningkatan angiotensin lokal dapat menginduksi hipertrofi selular dan menstimulasi deposisi matriks ekstraselular. Proses ini dapat menginduksi disregulasi lokal dari aliran darah pada jaringan adiposa subkutan, hiperplasia pada adiposit dan re-organisasi matriks ekstraselular dengan perubahan struktur jaringan adiposa subkutan. Hipotesis ini selaras dengan data dari

Tabel 3. Genotipe dan distribusi alel variasi genetik gen *ACE* rs1799752 and *HIF1A* rs11549465 pada wanita *lean* dengan dan tanpa selulit [6].

<i>ACE</i> rs1799752	Lean women with cellulite (n=200), n (%)	Lean women without cellulite (n=200), n (%)	P
Genotype	Allele		
ACE II	32 (16.0%)	52 (26.0%)	<0.01
ACE ID	87 (43.5%)	93 (46.5%)	
ACE DD	81 (40.5%)	55 (27.5%)	
	ACE D	249 (62.3%)	203 (50.8%) <0.01
<i>HIF1A</i> rs11549465			
Genotype			
<i>HIF1A</i> CC	170 (85.0%)	145 (72.5%)	<0.01
<i>HIF1A</i> CT	25 (12.5%)	42 (21.0%)	
<i>HIF1A</i> TT	5 (2.5%)	13 (6.5%)	
	<i>HIF1A</i> T	35 (8.7%)	68 (17.0%)

intervensi farmakologis yang menyebutkan bahwa fibrosis dihentikan oleh inhibisi ACE. Selain itu, *angiotensin-receptor blockade* juga diketahui dapat memperbaiki aliran darah pada jaringan adiposa subkutan (6).

Selain ACE, diketahui juga variasi gen lain yang bersifat protektif terhadap formasi selulit, yaitu T alel yang langka pada rs11549465 HIF1A (Tabel 3). *Hypoxia-inducible factor 1* merupakan faktor transkripsi heterodimer, dimana alfa-subunitnya diregulasi secara langsung oleh *oxygen tension*. Pada saat terjadi masukan kalori yang berlebih dan ekspansi jaringan adiposa pada tahap awal, lingkungan mikro pada jaringan adiposa menjadi hipoksia dikarenakan kurangnya jaringan vaskular. Pada kondisi normal, HIF1A mengalami degradasi melalui jalur ubiquitin-proteasome, sedangkan pada kondisi hipoksia HIF1A mengalami peningkatan konsentrasi. Ekspresi HIF1A yang tinggi memicu terjadinya fibrosis jaringan adiposa dan menyebabkan inflamasi lokal. Alel T pada HIF1A rs11549465 menginduksi substitusi prolin menjadi serin pada posisi 582 HIF1A. Subjek dengan alel T pada HIF1A rs11549465, menyebabkan respon fibroinflamasi terhenti sehingga dapat mencegah terjadinya formasi selulit (6).

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS (ACD)

Contact allergy (CA) membutuhkan kontak langsung dengan *sensitizer* dan diikuti dengan munculnya *allergic contact dermatitis* (ACD) ketika ada paparan ulang. CA biasanya didiagnosis dengan hasil *patch test* yang positif. Faktor herediter dilaporkan berkontribusi terhadap patogenesis CA, yang melibatkan fungsi *skin barrier*, metabolisme pada

kulit, atau mekanisme imunologis. Berbagai penelitian dan observasi klinis mengindikasikan bahwa, meskipun paparan *sensitizer* yang diberikan serupa, hanya sebagian individu yang mengalami sensitisasi, dengan demikian diduga adanya SNP atau variasi genetik tertentu yang berkaitan dengan kerentanan individu mengalami CA (7).

Pada pasien dengan CA, sensitisasi terhadap tiga jenis hapten atau lebih (*polysensitization*) diduga sebagai penanda fenotipik untuk penyakit yang lebih berat. Sebagaimana yang telah diketahui sebelumnya variasi genetik pada gen yang menyandi sitokin proinflamasi misalnya, TNF- α (TNFA-308 AA) (rs1800629) dan interleukin (IL)-16 (IL16-295 TT) (rs4778889) lebih banyak diidentifikasi pada pasien dengan polisensitisasi dibanding kontrol. Berbagai kandidat gen lainnya yang memiliki peran dalam respon inflamasi (IL-12, TGF-B, IL-23, IL-10, CXCL11, dst.) juga dilaporkan berhubungan dengan CA (7).

Penelitian Westphal *et al.* (2016) melaporkan bahwa dari berbagai kandidat gen yang telah dievaluasi, gen yang memiliki hubungan terkuat adalah CXCL11. Variasi gen CXCL11 dengan genotipe AA pada rs 6817952 ditemukan lebih banyak pada populasi dengan polisensitisasi dibanding kontrol (Tabel 4). *Chemokine* (CXCL9, CXCL10 dan CXCL11) yang diinduksi Interferon (IFN)- γ merekrut sel T tipe I dengan cara berikatan dengan permukaan CXCR3. CXCR3 kemudian terekspresi pada sel T, dimana sel T akan memicu sistem imun bawaan untuk mengenali infeksi maupun inflamasi (7).

CXCL11 diketahui memiliki afinitas yang paling kuat dengan CXCR3 diantara ketiga jenis *chemokine*, sehingga

Tabel 4. Distribusi gen CXCL11 genotipe (rs6817952 G>A) pada grup yang diobservasi

CXCL11 rs6817952	Monosensitized patients N=133	Polysensitized patients N=239	Strong reactors (a subgroup of polysensitized patients) N=194	Controls N=345
GG, n (%)	96 (72.2)	164 (68.6)	132 (68.0)	247 (71.6)
GA, n (%)	34 (25.6)	65 (27.2)	54 (27.8)	96 (27.2)
AA, n (%)	3 (2.2)	10 (4.2)	8 (4.1)	2 (0.6)
p	NS	0.0048	0.0055	NS
HWE	0.9959	0.2799	0.4131	0.0227

NS, not significant.

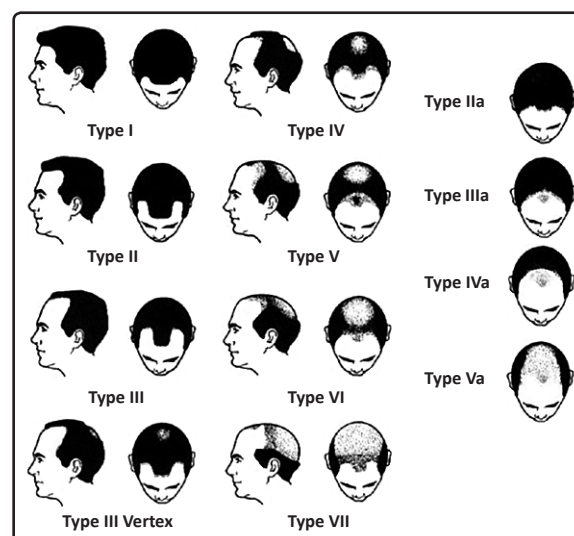
Differences from the control group before correction for multiple comparisons are given as p-values.

merupakan kemoatraktan yang paling efektif untuk sel T tipe I. IL-18 meningkatkan produksi CXCL11 dibandingkan CXCL9 ataupun CXCL10. Maka dari itu, diduga *chemokine* ini memiliki peran penting dalam mekanisme rekrutmen sel T tipe I di epidermis. Selain itu, beberapa penemuan juga melaporkan bahwa pada manusia CXCL11 berhubungan dengan kulit, dimana konsentrasi CXCL11 meningkat pada biopsi kulit karena alergi tetapi tidak meningkat pada iritasi kulit (7).

MALE PATTERN BALDNESS DAN FEMALE PATTERN HAIR LOSS

Androgenetic alopecia (AGA/Male pattern baldness) merupakan bentuk kerontokan rambut paling umum yang diderita pria usia 80 tahun ke atas. Berdasarkan Skala Norwood, klasifikasi progresi kebotakan pada pria dapat dilihat pada Gambar 2. Faktor etiologi dari kondisi ini adalah ketergantungan androgen dan juga predisposisi genetik. Mekanisme yang terlibat pada etiologi kondisi ini juga dapat berpengaruh terhadap beberapa penyakit lainnya seperti penyakit jantung koroner, sindroma metabolik, dan kanker prostat (8,9).

Androgen berperan dalam stimulasi pertumbuhan prostat secara normal dan inisiasi serta progresi kanker prostat. Menariknya, salah satu penentu genetik terjadinya AGA adalah *androgen receptor* (AR), bahkan telah diidentifikasi



Gambar 2. Klasifikasi kebotakan pada pria berdasarkan skala Norwood (9)

beberapa lokus yang berkaitan dengan kanker prostat juga berkaitan dengan *androgen binding site* (ABS). Meskipun bukti menunjukkan bahwa AGA dan kanker prostat secara signifikan dipengaruhi oleh sensitivitas androgen, namun penelitian terkait hal ini masih menimbulkan hasil yang inkonsisten. Selain AR beberapa gen lainnya yang terkait dengan AGA dapat dilihat pada Tabel 5 (8).

Pada penelitian Hagenaaars (2017), berhasil mengidentifikasi 287 sinyal genetik yang ditemukan pada populasi kasus AGA. Berbagai gen yang telah teridentifikasi tersebut berhubungan dengan sktruktur dan pertumbuhan rambut yang juga penting bagi proses kerontokan rambut. Contohnya, pada hewan model FGF5 diindikasikan dapat menghambat

Tabel 5. Rangkuman variasi genetik beserta gen yang berhubungan dengan AGA (8)

Genetic Variant	Chr.	Position ^a	EA ^b /NEA	EAF	OR (95% CI)	p value	Gene ^c	Number of GW Significant SNPs	I ²
rs12565727	1	10955669	A/G	0.789	1.33 (1.22-1.45)	9.07 x 10 ⁻¹¹	TARDBP	8	<0.001
rs9287638	2	239359379	A/C	0.562	1.31 (1.21-1.41)	1.01 x 10 ⁻¹²	HDAC4	9	0.10
rs2073963	7	18844399	G/T	0.530	1.29 (1.20-1.38)	1.08 x 10 ⁻¹²	HDAC9	30	<0.01
rs6945541	7	68249896	C/T	0.539	1.27 (1.18-1.38)	1.71 x 10 ⁻⁹	AUTS2	6	<0.01
rs12373124	17	41279999	T/C	0.438	1.33 (1.21-1.45)	5.07 x 10 ⁻¹⁰	17q21.31	118	0.24
rs10502861	18	41054146	C/T	0.775	1.28 (1.18-1.39)	2.62 x 10 ⁻⁹	SETBP1	16	0.18
rs6047844	20	21985575	T/C	0.460	1.60 (1.49-1.72)	1.71 x 10 ⁻³⁹	PAX1, FOXA2	277	<0.01
rs2497938	X	66479743	T/C	0.850	2.20 (2.04-2.37)	2.40 x 10 ⁻⁹¹	AR	181	0.32

Abbreviation: Chr., chromosome; EA, effect allele; NEA, non-effect allele; EAF, effect allele frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

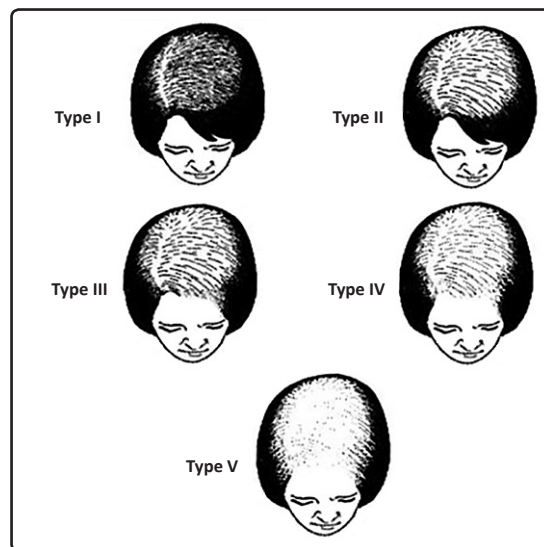
^a-Chromosome position located in reference sequence of Genome Build 36.3.

^b-AGA risk increasing allele on forward strand.

^c-Gene harboring the SNP or nearest to the SNP.

pertumbuhan rambut, sedangkan pada manusia adanya mutasi FGF5 dapat menyebabkan bulu mata panjang secara berlebihan. Diduga variasi genetik yang meningkatkan level ekspresi pada gen ini menyebabkan pertumbuhan rambut terhambat dan terjadinya AGA. Contoh lainnya adalah gen RSPO2 yang berhubungan dengan pertumbuhan rambut pada anjing. Gen ini merupakan bagian dari jalur pensinyalan Wnt yang diperlukan untuk pembentukan folikel rambut. Variasi genetik yang terjadi pada jalur ini menyebabkan perbedaan level pada pertumbuhan rambut yang juga berkaitan dengan AGA. Adanya penanda pada kromosom X, terutama pada AR mengindikasikan bahwa mekanisme hormonal juga terlibat dalam proses kebotakan. Diduga struktur protein pada rambut berinteraksi dengan hormon seks dan mengakibatkan tingginya prevalensi kebotakan (10).

Pada wanita, *female pattern hair loss* (FPHL) merupakan jenis kelainan kerontokan rambut yang paling umum. FPHL ditandai dengan adanya penipisan rambut pada bagian tengah (*mid-frontal scalp*) yang bersifat progresif. Berdasarkan skala Ebling & Rook progresi kebotakan pada wanita dibagi menjadi 5 tahap (Gambar 3). Prevalensi FPHL meningkat seiring dengan bertambahnya usia, dari 12% pada wanita usia 20-29 tahun menjadi >50% pada wanita usia >80 tahun. Fitur utama pada kondisi ini adalah adanya transformasi progresif dari folikel rambut terminal menjadi folikel rambut vellus. Proses ini disebut sebagai miniaturisasi dan secara histologis tidak dapat dibedakan dengan AGA yang terjadi pada pria. FPHL maupun AGA dipengaruhi oleh predisposisi genetik yang dipengaruhi oleh androgen. FPHL dapat terjadi secara primer dan kadang-kadang disertai dengan hiperandrogenemia atau hiperandrogenisme (hirsutism, jerawat), meskipun demikian sebagian besar wanita dengan FPHL memiliki konsentrasi androgen yang normal. Di sisi lain, wanita tanpa androgen juga dapat mengalami FPHL, hal ini mengindikasikan adanya mekanisme *non-androgen-dependent*, berbeda dengan AGA yang sudah terbukti *androgen-dependent* (9,11).



Gambar 3. Klasifikasi kebotakan pada wanita berdasarkan skala Ebling & Rook (9)

Aromatase merupakan enzim utama yang dibutuhkan untuk proses konversi C19 androgen prekursor menjadi aromatik C18 estrogen pada folikel rambut. Aromatase disandi oleh gen CYP19A1 yang terletak pada kromosom 15q21.1. Gen CYP19A1 terlibat dalam regulasi metabolisme androgen, sehingga penelitian CYP19A1 semakin berkembang dalam upaya diagnosis kanker payudara, *polycystic ovary syndrome* (PCOS), jerawat dan penyakit lainnya yang berhubungan dengan hormonal (11).

Variasi genetik SNP rs6493497 dan rs7176005 berlokasi di sekuens promotor pada gen CYP19A1, yaitu bagian *upstream* dari exon 1. Ekspresi exon 1 terkait secara signifikan dengan aktivitas aromatase. Berhubung inisiasi transkripsi merupakan tahap yang penting pada ekspresi gen, struktur promotor memengaruhi afinitas dari promotor dan RNA polymerase, sehingga berdampak juga pada level ekspresi gen meskipun mekanismenya belum diketahui secara jelas (11).

Tabel 3. Frekuensi alel rs6493497 dan rs7176005 pada pasien FPHL *moderate* dan *severe* (11).

SNP	Allele	Moderate	Severe	χ^2/p
rs6493497	A	53	9	7.476/0.006
	G	231	107	
rs7176005	T	53	9	7.476/0.006
	C	231	107	

VITAMIN E DAN KESEHATAN KULIT

Vitamin E merupakan antioksidan yang larut dalam lemak dan telah digunakan selama lebih dari 50 tahun dalam bidang dermatologi sebagai komposisi penting dalam produk kosmetik. Vitamin E dapat melindungi kulit dari berbagai efek buruk radiasi sinar matahari dengan bertindak sebagai pemburu radikal bebas. Studi eksperimental melaporkan bahwa vitamin E memiliki properti anti-tumorigenik dan fotoprotektif. Vitamin E disintesis oleh tumbuhan dan dikonsumsi oleh manusia dalam bentuk makanan, seperti kacang-kacangan, gandum, *olive oil* dan minyak bunga matahari. Ada 8 jenis vitamin E yaitu α -, β -, γ -, dan δ -*tocopherol* serta α -, β -, γ -, dan δ -*tocotrienols*. γ -*tocopherol* merupakan jenis *tocopherol* yang didapatkan dari makanan, sedangkan α -*tocopherol* merupakan turunan vitamin E yang paling banyak ditemukan pada jaringan dan serum manusia (12).

Bioavailabilitas dari vitamin yang larut dalam lemak bergantung terhadap beberapa faktor, bagaimana transfer vitamin tersebut dari makanan atau suplemen hingga bagaimana vitamin tersebut dicerna dan terakumulasi pada jaringan yang akan dihitung konsentrasinya. Selain itu, absorpsi vitamin E dari sumber makanan ke dalam tubuh juga melibatkan berbagai proses yang diregulasi oleh berbagai protein. Faktor genetik merupakan salah satu faktor yang memengaruhi ketersediaan juga absorpsi dari vitamin E dalam tubuh (13).

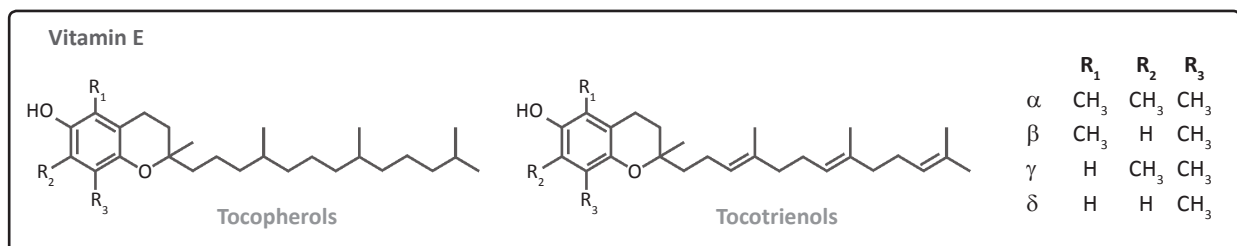
Beberapa gen yang berperan dalam absorpsi vitamin E diantaranya adalah ABCG1, PNLIP dan SLC10A2. Protein yang disandi oleh gen ABCG1 merupakan bagian dari *ATP-binding cassette (ABC) transporter*. Penelitian menunjukkan bahwa

transporter kolesterol ABCG1 terlibat secara tidak langsung dengan efluks selular dan homeostasis vitamin E. Gen PNLIP menyandi enzim lipase pankreas, yang bertanggung jawab terhadap hidrolisis triasilgliserol intestinal. Aktivitas enzim ini dapat memengaruhi hidrolisis lemak dan juga absorpsi vitamin E. Gen SLC10A2 menyandi ko-transporter asam empedu. Asam empedu adalah produk katabolik dari mekanisme kolesterol dan kolesterol homeostasis. Adanya variasi genetik dari ketiga gen tersebut yaitu ABCG1 (rs468320), PNLIP (rs2915775) dan SLC10A2 (rs16961116, rs12874168) memengaruhi absorpsi vitamin E di dalam tubuh (13).

ZINC, SELENIUM DAN KESEHATAN KULIT

Zinc (Zn) dalam bentuk elemental atau dalam bentuk garam telah digunakan sebagai bahan terapeutik untuk kulit sejak dahulu kala. Preparasi topikal seperti *zinc oxide*, *calamine*, atau *zinc pyrithione* kerap digunakan sebagai *photoprotecting* and *soothing agents* atau digunakan juga sebagai bahan aktif pembuatan sampo anti ketombe. Zinc digunakan dalam bidang dermatologi untuk mengatasi berbagai kondisi kulit seperti infeksi (*warts*, *leishmaniasis*), *inflammatory dermatoses* (*acne vulgaris*, *rosacea*), *pigmentary disorder* (*melasma*), dan *neoplasia* (*basal cell carcinoma*). Peran zinc oral dalam pengobatan kondisi defisiensi zinc, seperti *acrodermatitis enteropathica* sudah umum digunakan (14).

Berdasarkan study GWAS yang dilakukan Evan *et al.* (2012) gen PPCDC yang menyandi *phosphopantothenoylcysteine decarboxylase* diduga memengaruhi status Zn melalui efek metabolisme vitamin B5 (*pantothenate*). Penelitian



Gambar 2. Struktur kimia dari 2 grup utama vitamin E, yaitu tocopherol dan tocotrienol [13].

defisiensi *pantothenate kinase* yang dilakukan pada *Drosophila* menunjukkan bahwa adanya heterozigositas PPCDC SNP (rs2120019) yang berlokasi di kromosom 15 berhubungan dengan peningkatan konsentrasi Zn dalam darah yang dapat menyebabkan *Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation* (NBIA) (15).

Selenium (Se) merupakan *trace element* esensial yang terbukti berperan sebagai antioksidan yang bertanggung jawab terhadap elastisitas jaringan. Se berperan dalam dua cara untuk menghindari kerusakan tubuh yang disebabkan oleh radikal bebas. Se berikatan dengan protein membentuk seleno-protein yang berperan sebagai antioksidan dan membantu tubuh memproduksi antioksidan *glutathione*. *Glutathione* merupakan konstituen esensial dari enzim *glutathione peroxidase*, dimana pada kondisi kekurangan *glutathione*, enzim ini terpecah dan dapat merusak *reactive peroxide*. Sumber makanan Se adalah gandum, salmon, bawang putih, kacang Brazilia, telur, dan lain-lain. Asupan Se yang direkomendasikan adalah 50-200 µg per hari. Se diabsorpsi oleh tubuh dan pada kondisi normal 55-60% diekskresikan melalui urin dan feses (16).

Defisiensi Se ditandai dengan hipopigmentasi pada kulit dan rambut serta kuku yang memutih. Se juga dapat berperan dalam mencegah kanker dengan cara melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet yang berlebihan. Defisiensi Se dapat mengurangi aktivitas *selenium-dependent enzyme glutathione peroxidase* (GSH-Px) dan menyebabkan akumulasi radikal hidroksil. Efek buruk dari kekurangan Se dapat diminimalisasi dengan konsumsi vitamin E (16).

Adanya variasi genetik pada gen *DMGH* dan *BHMT* memiliki peran penting dalam metabolisme *selenoaminoacid*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi gen *DMGH* (SNP rs248381 dan rs921943) dan gen *BHMT* (rs77009970 dan rs567754) berhubungan dengan konsentrasi selenium dalam darah. Variasi genetik yang ada pada kedua gen ini berhubungan dengan kadar Se yang lebih tinggi dalam darah dan juga berhubungan dengan peningkatan kadar

dan aktivitas enzim *BHMT* dan kadar betain plasma yang lebih rendah. Betain dikonversi menjadi dimetilglisin oleh bantuan enzim *BHMT*. *DMGH* mengkatalisis oksidatif dimetilasi dari dimetilglisin menjadi sarkosin. *BHMT* adalah *zinc-dependent cysteine-rich enzyme*, yang aktivitasnya dapat dipengaruhi oleh *thiol redox*, sama halnya dengan protein kinase C. Interaksi antara Se dan *BHMT* inilah yang diduga mempengaruhi utilisasi maupun akumulasi Se, meskipun mekanisme lengkapnya belum diketahui secara pasti (17).

PRODIA SKIN AND HAIR GENOMICS

Saat ini Prodia telah memiliki *Prodia Genome Center*, yang juga mengembangkan pemeriksaan genomik untuk melihat kerentanan atau tendensi kesehatan kulit dan rambut secara personal. Pemeriksaan ini dikenal dengan nama *Prodia Skin and Hair Genomics* (PSHG) terdiri dari 3 *chapter*, 6 grup dan 33 *trait* yang berkaitan dengan kondisi kulit dan rambut serta kecukupan nutrisionalnya. *Chapter* pertama adalah *SKIN* yang terdiri dari 4 grup yaitu *Skin Profile*, *Skin and Aging*, *Skin Sensitivity* serta *Skin Disease and Allergy*. *Chapter* kedua adalah *HAIR* yang terdiri dari grup *Hair Growth and Strength*. *Chapter* ketiga adalah *SKIN & HAIR* yang terdiri dari grup *Skin and Hair Nutritional Needs*. Pemeriksaan ini juga dilengkapi dengan 3 jenis rekomendasi yaitu, *diet recommendation*, *lifestyle recommendation* dan *treatment recommendation*.

PENUTUP

Penyakit ataupun kondisi yang terkait dengan kesehatan kulit dan rambut tidak hanya dipengaruhi oleh faktor eksternal saja, melainkan dipengaruhi juga oleh faktor genetik. Dengan mengetahui faktor genetik terkait kondisi kulit dan rambut secara personal, pasien dapat melakukan upaya pencegahan yang tepat sasaran dan juga menyesuaikan produk atau perawatan yang akan digunakan. Pemeriksaan

Prodia Skin and Hair bermanfaat untuk mengetahui kondisi dan tendensi kesehatan kulit dan rambut berdasarkan profil genomik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Karimkhani Aksut C, Dellavalle R, Naghavi M. Global skin disease morbidity and mortality: An update from the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol.* 2017;137(5):S31.
2. DeStefano Gina M, Christianto Angela M. The Genetics of Human Skin Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a015172.
3. Navarini A, Simpson M, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat. Commun.* 2014;5(1).
4. Nakashima M, Chung S, Takahashi A, Kamatani N, Kawaguchi T, Tsunoda T et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat. Gen.* 2010;42(9):768-771.
5. Tsai C, Ogawa R. Keloid research: current status and future directions. *Scars, Burns & Healing.* 2019;5:205951311986865.
6. Emanuele E, Bertona M, Geroldi D. A multilocus candidate approach identifies ACE and HIF1A as susceptibility genes for cellulite. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):930-935.
7. Westphal G, Rihs H, Schaffranek A, Zeiler T, Werfel T, Heratizadeh A et al. A variant of the CXCL11 gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermatitis.* 2016;75(5):303-307.
8. Li R, Brockschmidt F, Kiefer A, Stefansson H, Nyholt D, Song K et al. Six Novel Susceptibility Loci for Early-Onset Androgenetic Alopecia and Their Unexpected Association with Common Diseases. *PLoS Genetics.* 2012;8(5):e1002746.
9. Gupta M, Mysore V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(1):3-12. doi:10.4103/0974-2077.178536
10. Hagenaaars S, Hill W, Harris S, Ritchie S, Davies G, Liewald D et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *PLOS Genetics.* 2017;13(2):e1006594.
11. Rui W, Sheng Y, Hu R, Miao Y, Han Y, Guo X et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the CYP19A1 Gene with Female Pattern Hair Loss in a Chinese Population. *Dermatology.* 2015;231(3):239-244.
12. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(4):311-315. doi:10.4103/2229-5178.185494
13. Borel P, Desmarchelier C. Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Annu Rev Nutr.* 2018;38(1):69-96.
14. Gupta M, Mahajan V, Mehta K, Chauhan P. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:1-11.
15. Evans D, Zhu G, Dy V, Heath A, Madden P, Kemp J et al. Genome-wide association study identifies loci affecting blood copper, selenium and zinc. *Hum Mol Genet.* 2013;22(19):3998-4006.
16. Sharma A, Jharaik H, Sharma R. Selenium in Dermatology. *JMSCR.* 2019;7(7).
17. Cornelis M, Fornage M, Foy M, Xun P, Gladyshev V, Morris S et al. Genome-wide association study of selenium concentrations. *Hum Mol Genet.* 2014;24(5):1469-1477.

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Anggota Dewan Redaksi

Elva Aprilia Nasution, S. Farm.
Rina Triana, M. Farm., Apt.
Siska Darmayanti, S.Si., M. Farm.
Gianni Yosephine, S.Si.
Ardian Susanto, M. Farm.
Matthew Justyn, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya No. 150, Jakarta 10430
Telepon: 021-3144182 (Hunting)
Fax: 021-3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id