

Peran Poly (ADP-ribose) Polymerase-1 pada Perbaikan Kerusakan DNA

**Maria A. Putri Maharani,
Puspita Eka Wuyung**
*Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia*

ABSTRAK

Sel makhluk hidup akan selalu terpapar agen-agen perusak baik yang berasal dari endogen maupun eksogen. Kerusakan ini dapat berupa modifikasi basa, kesalahan pasangan nukleotida (*mismatch*), *single-strand break* (SSB), *double-strand break* (DSB) dan *crosslinks*. Kerusakan pada rantai DNA ini dapat diperbaiki melalui beberapa jalur, antara lain, SSB akan melalui perbaikan *base excision repair* (BER), *nucleotide excision repair* (NER) dan *mismatch repair* (MMR). Sedangkan tipe DSB akan diperbaiki melalui jalur *homologous recombination* (HR) atau *homologous end joining* (NHEJ). Suatu enzim yaitu *poly(ADP-ribose) polymerase-1* (PARP-1) mempunyai fungsi dalam proses perbaikan kerusakan DNA tipe SSB dan DSB melalui jalur BER, HR dan NHEJ. PARP-1 akan melalui suatu autoribosilasi atau yang disebut *poly(ADP-ribosylation)* (*PARylation*) yang akan menggunakan *nicotinamide-adenine-diphosphate* (NAD⁺) sebagai substratnya dan menghasilkan polimer *ADP-ribose* (PAR). PAR yang terbentuk akan menempel pada PARP-1 itu sendiri dan menarik enzim-enzim perbaikan lainnya yang terlibat. Pada aspek klinis, PARP-1 merupakan target yang penting untuk terapi anti tumor, karena dengan menghambat PARP-1, proses perbaikan pada sel tumor yang terpapar oleh kemoterapi dan kemoradiasi dapat dihambat, menyebabkan sel tumor tersebut akan mati.

Kata kunci: PARP-1, SSB, DSB, PARPi

PENDAHULUAN

Deoxyribonucleic acid (DNA) merupakan bagian penting dari makhluk hidup. DNA dapat mengalami kerusakan akibat paparan agen endogen maupun eksogen. Agen endogen dapat dihasilkan dari produk metabolisme sel yang toksik yaitu *reactive oxygen species* (ROS), sedangkan agen eksogen dapat berasal dari sinar ultraviolet, radiasi ion dan agen kimia.¹ Sel akan merespon kerusakan yang disebabkan agen endogen atau eksogen ini dengan berbagai mekanisme. Respon sel dapat berupa inisiasi perbaikan DNA atau kematian sel, tergantung dari tingkat kerusakan DNA. Beberapa tipe kerusakan DNA di antaranya modifikasi basa, kesalahan pasangan nukleotida (*mismatch*), *single-strand break* (SSB), *double-strand break* (DSB) dan *crosslinks*.²

Sel memiliki berbagai cara untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi pada DNA, antara lain kerusakan DNA tipe SSB, diperbaiki melalui beberapa jalur, yaitu *base excision repair* (BER), *nucleotide excision repair* (NER) dan *mismatch repair* (MMR). Sedangkan kerusakan DNA tipe DSB akan diperbaiki melalui jalur *homologous recombination* (HR) dan jalur *non-homologous end joining* (NHEJ).² Kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki dan mempunyai kemampuan untuk menghindari proses kematian sel akan meningkatkan potensi karsinogenesis.³

Respon seluler terhadap kerusakan DNA akan mengaktifasi berbagai macam enzim, diantaranya *ataxia telangiectasia mutated* (ATM), p53, *DNA-dependent protein kinase* (DNA-PK) dan *poly(ADP-ribose) polymerase-1* (PARP-1).⁴ PARP-1 merupakan enzim yang terdapat pada inti sel dan teraktivasi saat DNA mengalami kerusakan. Peran PARP-1 pada perbaikan DNA melalui jalur BER dan NHEJ. Aktivasi PARP-1 selain menginisiasi proses perbaikan DNA, juga berperan pada proses kematian sel, pengaturan transkripsi, inflamasi dan modifikasi kromatin.³

PARP-1 dalam melakukan fungsinya pada berbagai proses seluler akan mengalami ribosilasi yang disebut sebagai *poly(ADP-ribosylation)* (*PARYlation*) untuk mensintesis *poly(ADP-ribose)* (PAR). PARP-1 akan berikatan secara cepat pada situs kerusakan DNA, kemudian PAR disintesis dengan menggunakan *nicotin-amide-adenine-dinucleotide* (NAD⁺) intraseluler sebagai substratnya. PAR yang terbentuk akan menempel pada protein target, antara lain PARP-1 sendiri, histon atau faktor transkripsi, tergantung proses seluler yang sedang terjadi. Bentuk PARP-1 yang baru memiliki muatan negatif dan akan berdisosiasi dari ujung kerusakan DNA, memungkinkan proses perbaikan DNA oleh protein-protein lain yang terlibat.³

Peran PARP-1 dalam perbaikan DNA sangat penting. Selain pada sel normal, PARP-1 juga berperan pada sel tumor. Sel tumor yang terpapar agen kemoterapi dan kemoradiasi akan berusaha untuk memperbaiki DNANYA dengan menggunakan PARP-1. Hal ini membuka peluang PARP-1 untuk digunakan sebagai target terapi anti kanker. Saat ini telah dikenal suatu inhibitor PARP (PARPi) yang dapat bekerja sebagai agen tunggal maupun digunakan sebagai terapi ajuvan bersama dengan kemoterapi dan kemoradiasi.⁵ Fong *et al.* menunjukkan bahwa penggunaan PARPi memiliki aktivitas anti tumor pada kanker payudara dan kanker ovarium dengan mutasi BRCA-1 dan/atau BRCA-2.⁶

Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengenal lebih lanjut tentang PARP-1 dan perannya pada proses respon seluler, khususnya mekanisme perbaikan DNA yang erat dengan hubungannya dengan PARP-1.

Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP)

PARP pertama kali ditemukan pada tahun 1963 oleh Chambon *et al.* PARP terdiri atas 17 protein berdasarkan kemiripan strukturalnya. Anggota famili PARP dikode oleh gen yang berbeda, namun strukturnya mempunyai kesamaan pada domain katalitiknya (*catalytic domain*). Pada 17 protein ini, hanya 6 protein yang memiliki kesamaan fungsinya. Enam protein ini adalah PARP-1, PARP-2, PARP-3, PARP-4, *tankyrase* (TNKS) dan TNKS-2.⁷

PARP-2 adalah protein PARP yang paling dekat hubungannya dengan PARP-1, namun hanya terdapat sedikit pada inti sel.⁵ PARP-3 juga merupakan protein PARP yang memiliki relasi dekat dengan PARP-1 dan PARP-2. Loseva *et al.* menunjukkan bahwa PARP-3 merupakan *mono (ADP-ribosylase)* yang mengaktifasi PARP-1 pada keadaan di mana tidak terdapatnya DNA. Menurut penelitian, *PARYlation* oleh PARP-3 tidak berhubungan dengan adanya kerusakan DNA tipe SSB.⁸ PARP-4 mampu mengkatalisis reaksi *PARYlation*, namun tanpa bantuan domain yang berikatan dengan DNA, sehingga protein ini tidak berikatan langsung dengan situs kerusakan DNA.⁹ TNKS dan TNKS-2 merupakan protein PARP yang berperan dalam pengaturan fungsi telomer juga mitosis sehingga mempengaruhi stabilitas gen.⁵

Poly (ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1)

PARP-1 adalah protein PARP yang paling banyak terdapat di inti sel dan mempunyai andil besar pada berbagai proses seluler.¹⁰ PARP-1 adalah protein yang berukuran 116 kD dan memiliki 1014 asam amino. Seperti anggota famili PARP lainnya, PARP-1 memiliki struktur dengan domain lebih dari satu yang saling berhubungan dalam aktivitasnya (Gambar 1).¹¹

Unit fungsional PARP-1 terdiri atas dua *zinc-binding domain*, Zn1 dan Zn2 yang berfungsi untuk mengenali struktur DNA yang mengalami kerusakan. *Zinc-binding domain* ketiga yaitu Zn3 memiliki struktur dan fungsi yang berbeda dari Zn1 dan Zn2.¹¹ Langelier *et al* telah mengidentifikasi dan memetakan dua bentuk struktural pada Zn3, yaitu sebuah *zinc-ribbon fold* yang penting dalam aktivitas PARP-1 dan struktur homodimer yang berperan pada kondensasi kromatin. Zn3 akan memediasi kontak antar domain yang berguna untuk mengaktifasi enzim secara mandiri.¹² *Auto-modification domain* (AD) merupakan domain

utama yang melaksanakan proses automodifikasi dan memiliki *BRCA-1 terminus* (BRCT). WGR adalah domain penting namun belum diketahui fungsi pastinya pada aktivitas PARP-1. *Catalytic domain* (CAT) terdiri dari dua subdomain, yaitu *helical subdomain* (HD) dan *ADP-ribosyl transferases sub-domain* (ART).¹¹

Langelier *et al.* menjelaskan berdasarkan struktur kristal PARP-1, domain yang paling dibutuhkan dalam perbaikan kerusakan DNA tipe DSB adalah Zn1, Zn3 dan kompleks WGR-CAT. Zn1 dan Zn3 akan menstimulasi sintesis PAR oleh kompleks WGR-CAT, sedangkan Zn2 dan BRCT dikatakan tidak terlalu penting (Gambar 2).¹¹

Pada keadaan di mana terdapat kerusakan DNA, Zn1 dan Zn3 akan terletak bersebelahan dengan situs kerusakan DNA. Kedua domain ini akan berinteraksi dengan satu sisi WGR. Sisi WGR yang lain akan berhubungan dengan subdomain HD pada CAT. Interaksi PARP-1 dengan DNA yang rusak akan menghasilkan suatu signal yang diteruskan ke CAT melalui sejumlah aktivitas interdomain lewat HD. Subdomain ART akan memfasilitasi perpindahan *ADP-ribose* yang dihasilkan dari pemecahan NAD^+ ke PARP-1 itu sendiri atau protein penerima lainnya, termasuk histon, protein yang bekerja pada perbaikan kerusakan DNA, faktor transkripsi dan protein yang mengatur kondensasi serta relaksasi kromatin.^{11,13}

Regulasi PARP-1 Melalui *poly (ADP-ribosylation) (PARylation)*

Aktivasi enzimatik PARP-1 yang akan memperantarai berbagai proses seluler melalui pembentukan PAR atau disebut *PARylation* (Gambar 3). PARP-1 akan memecah NAD^+ menjadi nikotinamida dan *ADP-ribose*. *ADP-ribose* akan membentuk *poly(ADP-ribose)* (PAR) yang akan berikatan dengan protein penerima, misalnya PARP-1 itu sendiri, histon, protein perbaikan DNA, faktor transkripsi atau protein pengatur kromatin. PARP-1 yang berikatan dengan PAR akan memiliki muatan negatif, terdisosiasi dari DNA dan menstimulasi protein lain untuk meneruskan proses seluler. PAR yang telah melakukan tugasnya akan dikatalisis oleh *poly(ADP-ribose) glycohydrolase* (PARG), menghasilkan *mono* dan *oligo(ADP-ribose)*. *ADP-ribosyl protein lyase* akan memecah monomer *ADP-ribose* dari protein target, menghasilkan *ADP-3'-deoxy-pentose-2'-ulose* (ADP-DP).¹⁴

Peran PARP-1 Pada Berbagai Proses Selular

PARP-1 memiliki peran pada beberapa proses pada inti sel yang meliputi perbaikan kerusakan DNA, modifikasi kromatin, inflamasi, pengaturan transkripsional dan kematian sel (Gambar 4). PARP-1 akan berikatan pada DNA, bukan hanya pada situs kerusakan (SSB dan DSB), tetapi juga pada DNA dengan bentuk *crossovers*, *supercoils* dan *cruciform*.³

PARP-1 memiliki banyak peran pada modifikasi kromatin. Penelitian Kraus dan Lin menunjukkan bahwa PARP-1 dapat membantu relaksasi maupun kondensasi kromatin lewat interaksi dengan nukleosom dan *PARylation* protein pada kromatin, seperti histon H1 dan H2B.^{15,16}

PARP-1 juga dapat mengatur transkripsi melalui interaksi langsung, contohnya, PARP-1 meregulasi Cox-2, Oct1, E2F-1 dan Ap2, sedangkan p53 dan polimerase I serta II diatur oleh *PARylation*. Kedua interaksi yang terjadi baik secara langsung maupun melalui *PARylation* dapat merubah fungsi faktor transkripsi. Pada NF κ B, PARP-1 akan berikatan dan mengadakan *PARylation* pada subunit p50 dan p65 dari NF κ B. Peran PARP-1 dapat meningkatkan atau menekan fungsi protein target, tergantung faktor transkripsi yang diaktifkan serta jumlah PARP-1 yang diekspresikan.³

Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan proses dasar pada organisme multi-seluler. Proses ini meliputi serangkaian kaskade yang diatur oleh gen-gen yang mengkode reseptor kematian, protein pro dan anti apoptosis, serta enzim kaspase. PARP merupakan protein yang pertama kali dipecah pada proses ini.⁴

Peran PARP-1 pada nekrosis dapat dilihat pada proses di mana terdapat kerusakan DNA yang berlebihan sehingga menyebabkan peningkatan aktivasi PARP-1 yang masif. Hal ini akan menyebabkan deplesi NAD^+ intraseluler dan ATP pada proses metabolik karena pemakaian NAD^+ untuk proses *PARylation*. Proses ini dikenal juga sebagai "*PARP suicide hypothesis*", pertama kali diperkenalkan oleh Berger.⁴

Peran PARP-1 pada Perbaikan Kerusakan DNA

Beberapa jalur perbaikan DNA berfungsi untuk mengatasi berbagai lesi genotoksik di antaranya BER, NER dan MMR. Sedangkan jalur perbaikan DSB dibagi menjadi HR dan NHEJ.² Jalur ini diaktifkan tergantung pada jenis

kerusakan DNA dan fase dalam siklus sel. PARP-1 bekerja pada jalur perbaikan DNA tipe BER dan NHEJ. Walaupun PARP tidak langsung berperan pada jalur HR, beberapa tumor dengan mutasi pada domain HR yang dapat mengikat BRCA-1 atau BRCA-2, misalnya tumor payudara dan ovarium, sangat sensitif terhadap ketiadaan PARP-1. Sel tumor dengan mutasi BRCA-1 atau BRCA-2 akan mati apabila diberikan PARPi karena adanya mekanisme *synthetic lethality*, yaitu di mana ketiadaan atau mutasi satu dari dua atau lebih gen tertentu tidak akan berefek pada sel, namun apabila terdapat dua atau lebih gen yang mengalami mutasi akan menyebabkan kematian sel. Modifikasi post-translasional ini mempunyai peran penting dalam proses perbaikan kerusakan DNA dengan mengaktifkan PARP-1 dan menstimulasi protein-protein lain untuk terlibat pada jalur perbaikan DNA.⁷

Jalur Perbaikan DNA Melalui BER

BER merupakan jalur perbaikan DNA yang berfungsi dalam mendeteksi dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh berbagai sebab, contohnya modifikasi basa yang terjadi secara spontan, alkilasi, oksidasi dan deaminasi basa.¹

Proses inti BER dimulai dengan mengenali adanya kesalahan atau kerusakan basa, menghilangkan basa yang rusak kemudian menggantikannya dengan basa yang benar. Pada proses BER, rantai DNA yang rusak akan dikenali oleh DNA glikosilase. DNA glikosilase akan menghidrolisis ikatan N-glikosilik, menghasilkan situs yang apurinik/apirimidinik (situs AP). Kemudian APE1 akan memotong *backbone* DNA di lokasi lesi, sehingga menghasilkan suatu celah. Bentuk ini dikenal dengan SSB. Celah yang dihasilkan akan memiliki ujung 3'-3' agar memungkinkan penambahan nukleotida.¹⁸

Pengisian nukleotida pada situs AP dapat terjadi melalui BER jalur pendek atau BER jalur panjang. Hal ini dibedakan berdasarkan jumlah nukleotida yang hilang. BER jalur pendek bekerja apabila satu nukleotida hilang, sedangkan BER jalur panjang bekerja pada keadaan hilangnya 2-13 nukleotida. Pada jalur pendek, ujung-ujung pada situs AP akan berikatan dengan PARP-1, kemudian ikatan ini akan menarik XRCC1 untuk ikut berikatan. Kompleks ini akan menarik polimerase β yang berinteraksi dengan XRCC1 dan mengisi celah dengan satu

nukleotida. Rantai DNA asli dan baru akan diligasi oleh enzim DNA ligase III.¹⁸

Pada BER jalur panjang, celah pada rantai DNA ini akan mengaktifkan PARP-1 yang selanjutnya akan mengadakan *PARYlation* dan merekrut enzim XRCC1. Enzim PNK juga akan bekerja untuk membuat celah pada DNA memungkinkan untuk diperbaiki. Proses pengisian nukleotida dilakukan oleh polimerase β , dan/atau polimerase δ atau ϵ yang berikatan dengan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA). Rantai baru yang terbentuk akan memiliki kelebihan struktur dan akan dihilangkan oleh *flap endonuclease 1* (FEN1). Tahap akhir dari proses ini adalah ligasi untuk menutup celah dengan menyambungkan rantai yang baru dengan rantai DNA yang lama. Proses ini dilaksanakan oleh DNA ligase I.¹⁸

Jalur Perbaikan DNA melalui HR

Kerusakan tipe SSB dapat segera dikenali oleh kompleks BER untuk diperbaiki, karena PARP-1 mengenali celah pada rantai DNA dan mengatur protein yang terlibat dalam perbaikan jalur ini. Pada kerusakan yang mengenai kedua rantai DNA, perbaikan melalui jalur DSB karena kedua rantai DNA mengalami kerusakan sehingga tidak dapat dijadikan cetakan pada proses replikasi.¹⁷

Kerusakan tipe DSB akan melalui jalur perbaikan HR dengan menggunakan kromatid yang memiliki susunan gen yang sama (*sister chromatid*) pada fase S akhir dan G2 sebagai cetakannya untuk perbaikan, atau dengan menggunakan kromatin homolognya pada fase G1, namun DNA yang dihasilkan akan kehilangan heterozigositasnya. Enzim yang bekerja pada jalur HR antara lain, BRCA-1, MRE11-Rad50-Nbs1 yang membentuk kompleks MRN, CtIP, RPA, XRCC2, XRCC3 dan BRCA-2. Kompleks MRN, mengikat situs lesi pada DNA. Selanjutnya, ATM akan terfosforilasi dan perbaikan jalur ini dimulai. Jalur HR menggunakan kromatin homolog atau *sister chromatid* sehingga didapat hasil yang sama seperti DNA awal dan tidak terdapat mutasi (*error free*).^{17,21,22}

Jalur Perbaikan DNA melalui NHEJ

Pada sel yang memiliki suatu defek pada komponen HR, secara spesifik BRCA-1 dan BRCA-2, kerusakan DNA dengan tipe DSB tidak dapat diperbaiki oleh jalur HR, karena tidak tersedianya homolog kromatin atau *sister chromatid*, sehingga perbaikan DNA akan melalui

jalur NHEJ. NHEJ merupakan suatu jalur perbaikan DNA yang terjadi pada tiap fase pada siklus sel, terlebih pada fase G₀, G₁ dan awal fase S. Perbaikan DNA lewat jalur ini tidak menggunakan homolog kromatin, namun hanya dengan menggabungkan ujung-ujung DNA yang mengalami kerusakan. Hal ini menyebabkan perbaikan lewat NHEJ menghasilkan DNA baru yang berbeda dengan DNA awal, sehingga dapat terjadi instabilitas gen dan akan berakhir dengan kematian sel.^{20,23}

Perbaikan NHEJ dilakukan oleh dua kompleks protein inti, yaitu kompleks *DNA-dependent protein kinase* (DNA-PK) yang terdiri dari Ku70/Ku86 bersama dengan bagian katalitik dari DNA-PK (DNA-PKcs), dan kompleks kedua yaitu ligase IV dan kofaktornya, XRCC4 dan XLF (Cernunnos). Ku70/Ku86 akan berikatan dengan ujung kerusakan DNA, mengikat DNA-PKcs, untuk mengaktifkan DNA-PK. Artemis juga akan berikatan dengan DNA-PK dan oleh DNA-PK, artemis akan difosforilasi, sehingga memiliki fungsi yang sama seperti endonuklease. Apabila ujung-ujung kerusakan DNA memungkinkan untuk segera disambungkan, aktivitas perbaikan akan dikerjakan oleh XRCC4/DNA ligase IV.²⁴

Mansour *et al* mengatakan bahwa apabila terdapat defek pada komponen NHEJ klasik yaitu protein Ku, jalur perbaikan DNA akan melalui jalur alternatif NHEJ di mana PARP-1 berperan. Pada jalur ini, enzim-enzim yang terlibat adalah PARP-1 yang akan mengikat kompleks MRN, *Werner syndrome helicase* (WRN), dan DNA ligase III serta XRCC1. Mekanisme dari alternatif NHEJ belum diketahui secara pasti (Gambar 7).²¹

Aspek Klinikopatologi PARP-1

PARP-1 selain memiliki peran penting pada sel normal, ternyata juga menjaga integritas DNA pada sel kanker. Hal ini memicu peneliti untuk mengidentifikasi adanya aktivitas PARP-1 yang diperkirakan akan lebih tinggi dari pada sel normal. Ossovskaya *et al* pada tahun 2010 meneliti 8.000 sampel operasi tumor ganas dan jaringan normal. Pemeriksaan dengan menggunakan *real time PCR* dan imunohistokimia menunjukkan ekspresi PARP-1 yang tinggi pada beberapa jenis keganasan yaitu, kanker payudara, endometrium, ovarium, paru, kulit, dan limfoma non Hodgkin.²⁵

Karsinoma duktal infiltratif yang merupakan jenis kanker payudara terbanyak menunjuk-

kan sebanyak 30% sampel mengalami kenaikan aktivitas PARP-1. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengetahui perbandingan ekspresi PARP-1 antara jaringan normal dan adenokarsinoma payudara *triple-negative breast cancer* (TNBC) (Gambar 8).²⁵

Kanker ovarium menunjukkan ekspresi PARP-1 yang tinggi pada adenokarsinoma papiler serosa, kistadenokarsinoma serosa, *Mullerian mixed tumor* dan tumor sel granulosa. Analisis PARP-1 pada kanker paru memperlihatkan semua subtipe menghasilkan ekspresi PARP-1 yang lebih tinggi dari jaringan paru normal. Ekspresi PARP-1 paling tinggi didapatkan pada adenokarsinoma paru dan karsinoma sel skuamosa.²⁵

Inhibitor PARP

Peran PARP-1 yang sangat besar pada proses perbaikan kerusakan DNA mendapat perhatian lebih, mengingat bukan hanya sel normal yang melaksanakan perbaikan ini namun juga pada sel tumor. Paparan kemoterapi atau kemoradiasi akan menyebabkan DNA sel tumor mengalami kerusakan. Sama seperti sel normal, sel tumor pun akan mengadakan suatu perbaikan terhadap kerusakan tersebut, dan memungkinkan terjadinya pemulihan dan selanjutnya proliferasi sel tumor yang lebih banyak. PARP-1 dengan fungsinya pada perbaikan DNA, dapat dihambat oleh sebuah inhibitor (PARPi) yang bisa bekerja sendiri atau pun sebagai terapi adjuvan dalam kemoterapi dan radioterapi.⁵

Ketiadaan PARP-1 atau pemberian PARPi akan menyebabkan SSB yang persisten melalui inaktivasi BER dan kerusakan ini akan dikonversi menjadi DSB. Kerusakan DNA dengan tipe DSB akan diperbaiki lewat jalur HR pada sel normal. Gen supresor tumor, yaitu BRCA-1 dan BRCA-2 memiliki peran untuk menjaga stabilitas gen sel tumor dengan meregulasi jalur perbaikan HR. Penelitian Ossovskaya *et al* menunjukkan sampel dari adenokarsinoma papiler serosa ovarium memperlihatkan ekspresi PARP-1 yang tinggi tetapi BRCA-1 diekspresikan sangat rendah, hampir tidak ditemukan. Pemberian inhibitor PARP-1 akan menghasilkan suatu *synthetic lethality*, dimana hambatan terhadap PARP-1 dan mutasi BRCA-1 akan menyebabkan kematian sel (Gambar 9).^{21,25}

RINGKASAN

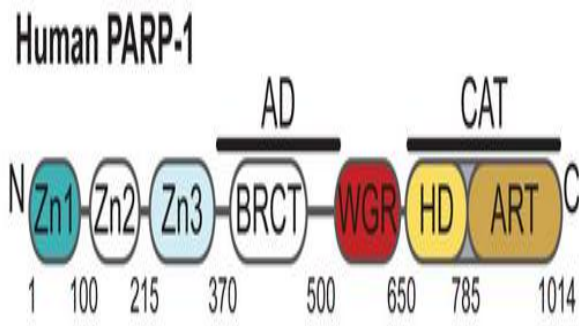
PARP-1 merupakan enzim yang teraktivasi saat terjadinya kerusakan DNA, baik SSB maupun DSB. Jalur perbaikan kerusakan DNA yang dibantu oleh PARP-1 adalah BER dan alternatif NHEJ. Peran PARP-1 yang lain meliputi proses kematian sel, modifikasi kromatin, inflamasi dan regulasi transkripsional.

PARPi merupakan penghambat enzim PARP-1 yang berfungsi untuk menghambat proses perbaikan DNA pada sel tumor yang terpapar kemoterapi dan kemoradiasi. Sel tumor yang rusak karena paparan ini akan gagal memperbaiki dirinya sehingga akan mati. Masih banyak penelitian yang dilakukan terhadap PARP-1 menyangkut perannya pada proses perbaikan DNA.

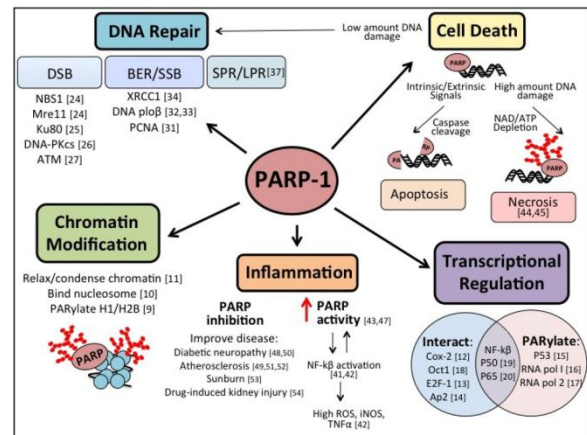
DAFTAR PUSTAKA

1. Abbotts R, Thompson N, Madhusudan S. DNA repair in cancer: emerging targets for personalized therapy. *Cancer Manag and Res.* 2014; 6: 77-92.
2. Park SR, Chen A. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26: 649-70.
3. Swindall AF, Stanley JA, Yang ES. PARP-1: Friend or foe of DNA damage and repair in tumorigenesis?. *Cancers.* 2013; 5: 943-58.
4. Herceg Z, Wang ZQ. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death. *Mutat Res.* 2001; 477(1-2): 97-110.
5. Chalmers AJ. The potential role and application of PARP inhibitors in cancer treatment. *Br Med Bull.* 2009; 89: 23-40.
6. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, *et al.* Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009; 361(2): 123-34.
7. Weil MK, Chen A. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. *Curr Probl Cancer.* 2011; 35(1): 7-50.
8. Loseva O, Jemth AS, Bryant HE, Schüler H, Lehtiö L, Karlberg T, *et al.* PARP-3 is a mono-ADP-ribosylase that activates PARP-1 in the absence of DNA. *J Biol Chem.* 2010; 285(11): 8054-60.
9. PARP4 poly (ADP-ribose) polymerase family, member 4 [*Homo sapiens* (human)]. USA;2014 [cited 2014 April 15]. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/143> last update: 8 April 2014.
10. Khrisnakumar R, Kraus WL. The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets. *Moll Cell.* 2009; 39(1): 8-24.
11. Langelier MF, Planck JL, Roy S, Pascal JM. Structural basis for DNA-dependent poly(ADP-ribosylation) by human PARP-1. *Science.* 2012; 336(6082): 728-32.
12. Langelier MF, Ruhl DD, Planck JL, Kraus WL, Pascal JM. The Zn³ domain of human poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) functions in both DNA-dependent poly(ADP-ribose) synthesis activity and chromatin compaction. *J Biol Chem.* 2010; 285(24): 18877-87.
13. Luo X, Kraus WL. On PAR with PARP: cellular stress signaling through poly(ADP-ribose) and PARP-1. *Genes & Dev.* 2012; 26: 417-32.
14. Kraus WL. Transcriptional control by PARP-1: Chromatin modulation, enhancer-binding, coregulation, and insulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2008; 20(3): 294-302.
15. Lin Y, Tang X, Zhu Y, Shu T, Han X. Identification of PARP-1 as one of the transcription factors binding to the repressor element in the promoter region of COX-2. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 505(1): 123-9.
16. Sattler U, Frit P, Salles B, Calsou P. Long-patch DNA repair synthesis during base excision repair in mammalian cells. *EMBO rep.* 2003; 4(4): 363-67.
17. Ko HL, Ren EC. Functional aspects of PARP1 in DNA repair and transcription. *Biomolecules.* 2012; 2: 524-48.
18. Swain U, Rao KS. Base excision repair: the house keeping guardian for genomic stability in the Brain. *Brain Aging and Therapeutic Intervention.* 2012:19-36.
19. Mladenov E, Iliakis G. The Pathways of double-strand break repair. *Intech.* Germany; 2011. [cited 2014 April 15]. Available from: <http://www.intechopen.com>
20. Short- and long-patch base-excision repair. *Expert Reviews.* UK;2005. [cited 2014 April 17]. Available from:
21. <http://journals.cambridge.org/fulltextcontent/ERM/ERM704/S146239940500904Xsup004.pdf>
22. Rassool FV, Tomkinson AE. Targeting abnormal DNA double strand break repair in cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67(21): 3699-710.

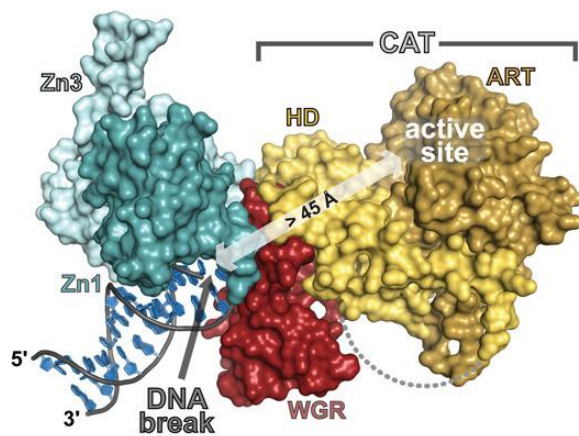
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 9



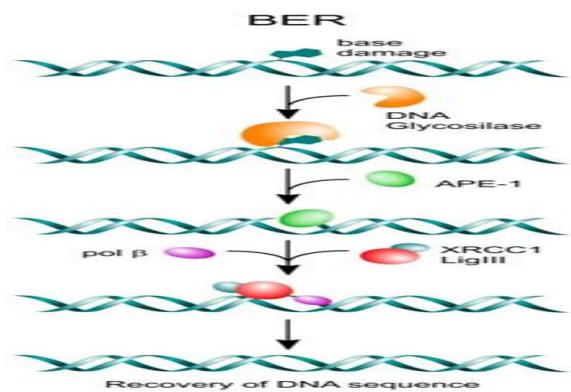
Gambar 1. Struktur fungsional PARP-1¹¹



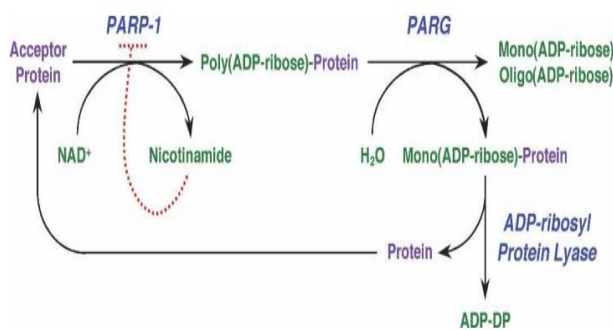
Gambar 4. Gambaran skematik dari fungsi PARP: perbaikan kerusakan DNA, modifikasi kromatin, inflamasi, pengaturan transkripsional dan kematian sel³



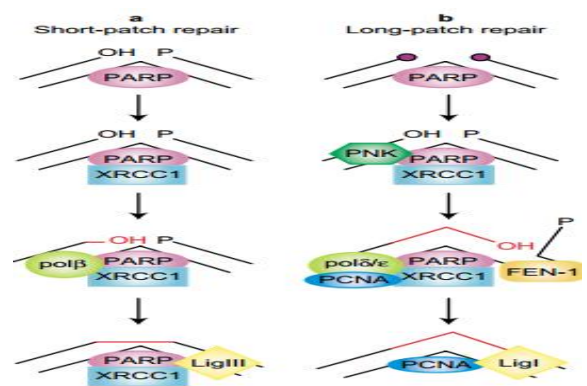
Gambar 2. Struktur kristal PARP-1 berikatan dengan situs kerusakan DNA¹¹



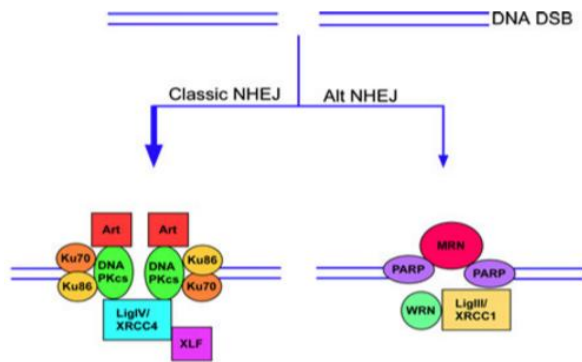
Gambar 5. Jalur perbaikan DNA lewat BER¹⁹



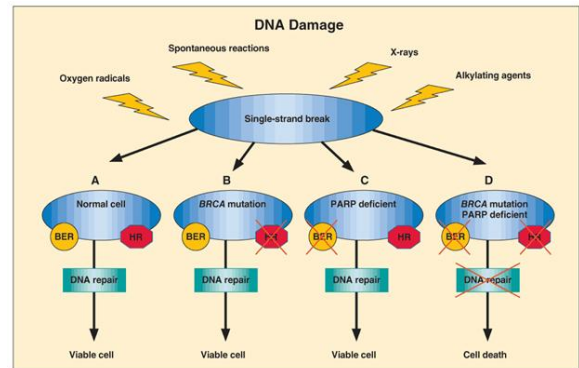
Gambar 3. Sintesis PAR dan degradasi PAR pada protein target¹⁴



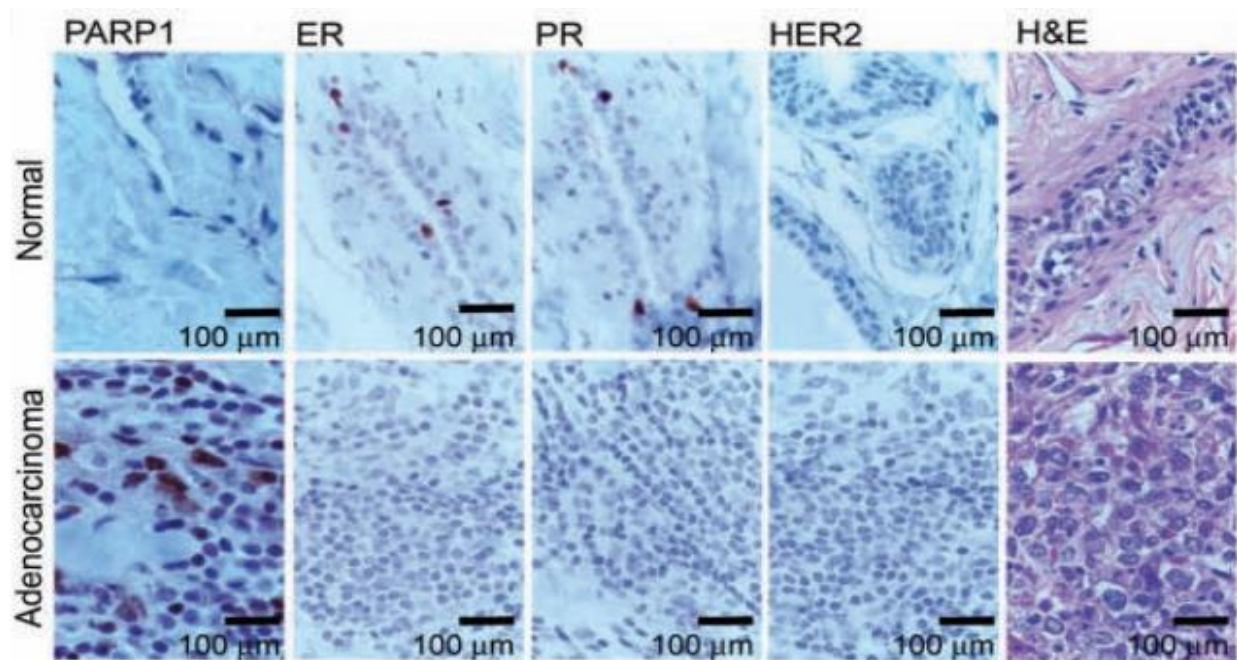
Gambar 6. Jalur pendek dan jalur panjang BER²⁰



Gambar 7. Skema perbaikan kerusakan DNA oleh jalur NHEJ dan *alternative NHEJ*²¹



Gambar 9. Skema *synthetic lethality*²¹



Gambar 8. Pemeriksaan imunohistokimia terhadap jaringan payudara normal dan adeno-karsinoma payudara TNBC²⁵

Lanjutan Daftar Pustaka

23. Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *PNAS*. 2011; 108(8): 3406-11.
24. Wang XZ, Weaver DT. The ups and downs of DNA repair biomarkers for PARP inhibitor therapies. *Am J Cancer Res*. 2011; 1(3): 301-27.
25. Mansour, WY, Rhein T, Dahm-Daphi J. The alternative end-joining pathway for repair of DNA double-strand breaks requires PARP1 but is not dependent upon microhomologies. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(18): 6065-77.
26. Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM. Upregulation of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) in triple-negative breast cancer and other primary human tumor types. *Genes and cancer*. 2010; 1(8): 812-21.