



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Peran Survivin di Bidang Dermatologi

Yessy Farina Salim, IsramihartiBagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil/
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

ABSTRAK

Kulit merupakan pelindung pertama dari gangguan fisik atau mekanis, gangguan kimiawi, serta infeksi dari luar. Untuk menjalankan perannya, epidermis mengalami regenerasi melalui keseimbangan proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis yang disebut homeostasis. Survivin merupakan *inhibitor of apoptosis protein* (IAP), yaitu protein 16,5 kDa, yang menghambat apoptosis dan mengatur pembelahan sel, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Survivin diekspresikan pada beberapa penyakit kulit termasuk akne vulgaris, psoriasis, dan beberapa tumor kulit, baik tumor melanositik maupun dan epitel. Peranan survivin pada penyakit kulit sudah banyak diteliti.

Kata kunci: Akne vulgaris, psoriasis, survivin, tumor kulit

ABSTRACT

Skin is the first protection from physical, mechanical and chemical insults, and external infections. For its function, the epidermis regenerates through the balance of proliferation, differentiation, and apoptosis called homeostasis. Survivin is an inhibitor of apoptosis (IAP), a 16.5 kDa protein that inhibits apoptosis and regulates cell division, proliferation, and cell survival. Survivin is expressed in several skin diseases including acne vulgaris, psoriasis and some skin tumors, both melanocytic tumors and epithelium. The role of survivin in skin disease has been widely investigated. **Yessy Farina Salim, Isramiharti. The Role of Survivin in Dermatology**

Keywords: Acne vulgaris, psoriasis, skin tumor, survivin

PENDAHULUAN

Kulit merupakan pelindung pertama dari gangguan fisik atau mekanis, gangguan kimiawi, serta infeksi dari luar. Untuk menjalankan perannya, epidermis mengalami regenerasi melalui keseimbangan proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis yang disebut homeostasis. Proses regenerasi epidermis dimulai dari reservoir sel induk di lapisan basal epidermis.¹ Apoptosis dan diferensiasi adalah dua mekanisme penting pada setiap sel. Apoptosis adalah jalur kematian sel oleh program kematian sel yang fisiologis, sel yang akan mengaktifkan enzim yang memecah *deoxyribonucleic acid* (DNA) nukleus sel itu sendiri dan protein pada nukleus serta sitoplasma. Sel yang mengalami apoptosis dipecah menjadi bagian-bagian kecil disebut badan apoptosis, kemudian mengalami fagositosis. Apoptosis memiliki peranan penting dalam fenomena biologis, proses apoptosis yang tidak sempurna dapat

menyebabkan timbulnya kelainan yang sangat bervariasi.²

Sejak diteliti pertama kali pada satu dekade yang lalu, survivin merupakan *inhibitor of apoptosis protein* (IAP), memainkan peran kunci dalam pengaturan apoptosis dan pembelahan sel.^{3,4} Ekspresi survivin ditemukan sangat rendah di jaringan normal orang dewasa tetapi ekspresinya tinggi di jaringan karsinoma. Survivin memiliki peran penting pada regulasi tumor, sehingga inhibisi terhadap survivin dapat digunakan sebagai pilihan target terapi untuk meningkatkan apoptosis sel-sel tumor.³ Survivin banyak diekspresikan di sebagian besar tumor ganas, antara lain di paru, usus besar, uterus, otak, dan ovarium, dibandingkan kontrol sehat.⁵

Peranan survivin pada penyakit kulit sudah banyak diteliti.⁴ Survivin diekspresikan pada beberapa penyakit kulit termasuk psoriasis

dan beberapa tumor kulit, baik tumor melanositik maupun epitel.⁴ Pada tumor kulit, ekspresi survivin dikaitkan dengan agresi tumor, penurunan kelangsungan hidup pasien dan kemungkinan metastasis.⁴ Survivin dilaporkan ditemukan pada seluruh kasus karsinoma sel skuamosa (KSS), keratosis seboroik, dan sebagian besar kasus psoriasis; namun ekspresi survivin tidak ditemukan pada kulit normal.⁶ Khan Z, dkk. (2017) melaporkan survivin diekspresikan pada 92% kasus KSS dibandingkan kulit normal; ekspresi survivin lebih tinggi sebanding dengan derajat diferensiasi dan derajat atipia inti sel.⁷ Assaf, dkk. (2016) melaporkan peran survivin pada patogenesis akne vulgaris dan hubungannya terhadap *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), didapatkan peningkatan signifikan serum survivin sebanding dengan peningkatan IGF-1 pada pasien akne vulgaris.⁸

Dengan demikian, survivin berperan pada

Alamat Korespondensi email: yessyfarina@gmail.com



patogenesis dan prognosis berbagai penyakit kulit dan dapat sebagai target terapi. Tinjauan pustaka ini merangkum pengetahuan terkini tentang fungsi survivin pada kulit.

SURVIVIN

Definisi

Survivin merupakan protein 16,5 kDa yang menghambat apoptosis dan mengatur pembelahan sel, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel.³ Ekspresi survivin tidak terdeteksi atau ditemukan sangat rendah pada jaringan normal, ditemukan pada tingkat yang relatif lebih tinggi di berbagai neoplasma, jaringan embrio dan janin, dan jaringan orang dewasa yang tidak normal.³ Pada kulit manusia, fungsi survivin belum diketahui pasti karena beberapa penelitian menunjukkan tidak ada survivin pada epidermis manusia dewasa.⁴ Laporan terbaru menunjukkan bahwa survivin memang diekspresikan pada kulit manusia normal, terlokalisasi di sitoplasma beberapa sel di lapisan basal epidermis.^{3,8,9}

Peranan Survivin pada Pembelahan Sel

Survivin adalah suatu protein kromosom yang berlokasi di *kinetochore* pada stadium metafase, berpindah ke bagian pertengahan *spindle* pada anafase dan berakumulasi di *midbodies* saat telofase (Gambar 1). Pada sebagian besar sel yang terdiferensiasi normal, ekspresi survivin tidak terdeteksi, namun secara perlahan diekspresikan dalam pembelahan sel normal yang cepat, seperti sel induk sumsum tulang belakang. Peningkatan regulasi survivin pada ruang sel G2/M ditemukan pada beberapa sel tumor.³ Ekspresi survivin sangat tinggi pada kebanyakan keganasan, terutama kolon, paru, payudara, otak, dan melanoma.^{3,5,9,11}

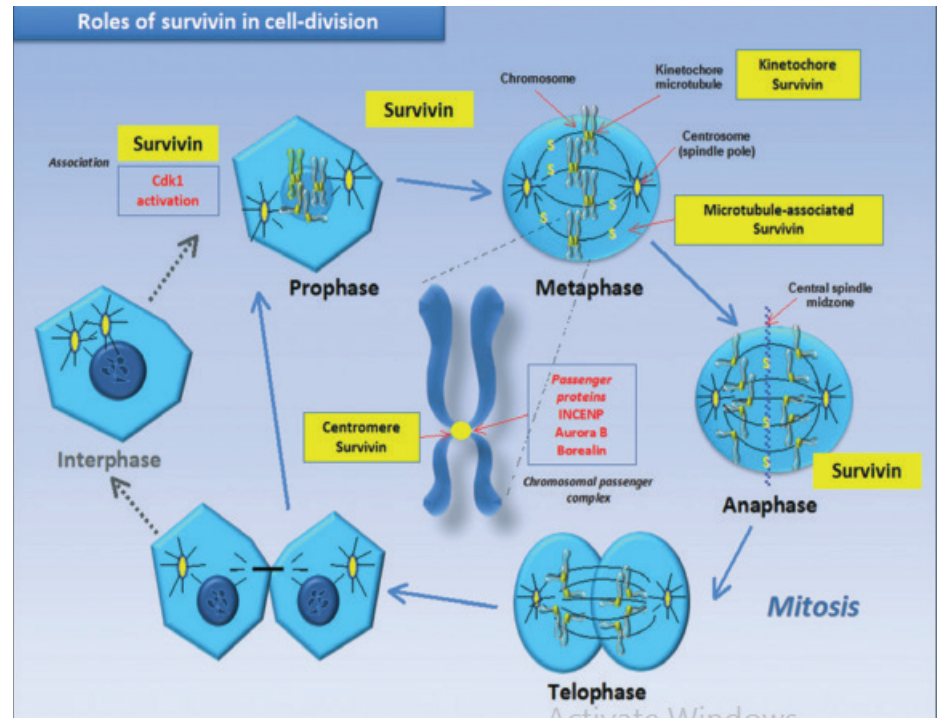
Peranan Survivin pada Inhibisi Apoptosis

Terdapat dua mekanisme, ekstrinsik dan intrinsik, yang menyebabkan kematian sel terprogram. Kedua faktor tersebut diatur oleh sejumlah protein caspase, terutama caspase-8 dan caspase-9. Faktor ekstrinsik dapat bertindak melalui inisiasi ligasi reseptor kematian sel yang menyebabkan aktivasi caspase-8. Faktor intrinsik atau rangsangan intraseluler, seperti kerusakan DNA, dapat terjadi melalui jalur apoptosis mitokondria yang diprakarsai oleh pelepasan *second mitochondria-derived activator of caspase* (Smac). *Second mitochondria-*

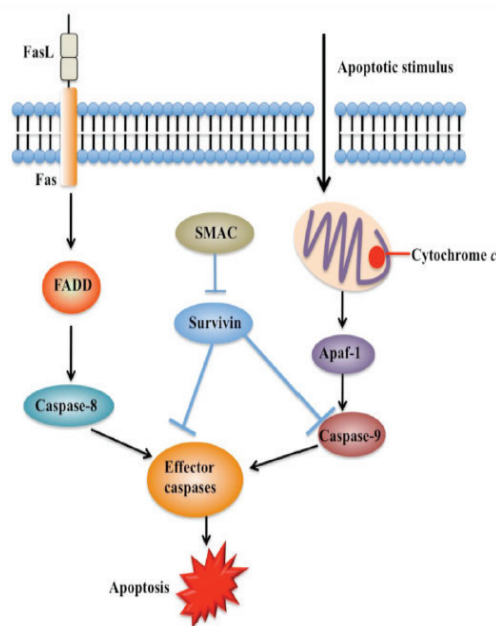
derived activator of caspase adalah protein mitokondria yang berfungsi mendukung terjadinya apoptosis dengan menghambat survivin. *Second mitochondria-derived activator of caspase* mengaktifkan inisiator caspase-9 yang menyebabkan pembentukan apoptosom. Ekspresi survivin yang berlebihan menghambat apoptosis. Secara umum, survivin pada mamalia mencegah apoptosis

melalui penghambatan langsung inisiator caspase-9.^{3,12-14}

Survivin yang terbentuk sebagai fungsi anti-apoptosis berada di mitokondria, merupakan respons terhadap berbagai rangsang kematian sel seperti sinyal kerusakan DNA; survivin pada mitokondria dapat dengan cepat dikeluarkan ke sitosol untuk mencegah



Gambar 1. Peran survivin pada pembelahan sel.³



Gambar 2. Fungsi survivin sebagai inhibitor apoptosis.¹²



apoptosis dan menjaga kelangsungan hidup sel melalui interaksi langsung dengan protein yang berpartisipasi dalam jalur apoptosis.⁴

Kemampuan survivin untuk berikatan dengan caspase-9 dan Smac dapat menghambat jalur intrinsik apoptosis.¹² Survivin memiliki afinitas dengan Smac, sehingga dapat menghambat apoptosis melalui efek antagonis kemampuan pro-apoptosis Smac^{12,13} (Gambar 2).

PERAN SURVIVIN DI BIDANG DERMATOLOGI

Survivin pada Kulit Normal

Pada kulit, ekspresi survivin bervariasi tergantung spesiesnya. Pada tikus, survivin diekspresikan pada kulit fetus, sedangkan tikus dewasa tidak mengekspresikan survivin.¹ Peran survivin dalam melindungi kelangsungan hidup sel induk epidermal telah lama dikemukakan. Berbagai penelitian menunjukkan ekspresi survivin pada subpopulasi keratinosit di lapisan sel basal epidermis manusia normal. Selain itu, survivin juga ditemukan dalam sebosit normal kelenjar sebacea manusia.⁴

Survivin telah menjadi bidang penelitian yang menarik, terutama karena ekspresinya yang tinggi pada keganasan, sehingga disebut sebagai "tumor-specific antigen".¹⁵ Pada melanosit, ekspresi dan fungsi survivin masih kontroversial. Melanosit tampaknya tidak mengekspresikan survivin pada epidermis *interfollicular* atau folikel rambut manusia.^{15,16} Sebaliknya, Raj D, dkk. melaporkan adanya survivin dalam kultur melanosit normal.¹⁷

Peran Survivin pada Akne Vulgaris

Akne vulgaris merupakan radang kronis unit pilosebacea dengan gambaran klinis polimorfik berupa komedo, papul, pustul, dan nodus. Radang pada saluran kelenjar minyak kulit tersebut dapat menyumbat pengaliran sebum dari kelenjar sebacea ke permukaan kulit, sehingga kemudian timbul erupsi ke permukaan kulit yang dimulai dengan terjadinya komedo. Proses peradangan selanjutnya akan membuat komedo berkembang menjadi papul, pustul, nodus, dan kista; jika peradangan mereda dapat terjadi jaringan parut. Empat faktor utama patogenesis akne vulgaris yaitu hiperproliferasi keratinosit folikular, produksi sebum berlebihan, inflamasi dan aktivitas *Propionibacterium acnes*.^{8,18}

Peran survivin pada patogenesis akne vulgaris belum banyak diteliti, namun terdapat beberapa penelitian mengenai hubungan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan survivin pada patogenesis tumor, seperti pada kanker prostat. Diketahui bahwa peningkatan ekspresi survivin pada kanker prostat terjadi akibat stimulasi IGF-1 melalui aktivasi mTORC1.¹⁴

Pada kulit, IGF-I disintesis terutama oleh keratinosit stratum granulosum. Selain itu, dilaporkan bahwa IGF-I memiliki efek berbeda pada pertumbuhan, diferensiasi, dan proliferasi sebosit.⁸ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum IGF-I berkorelasi dengan produksi sebum berlebih pada akne vulgaris sebagai hasil induksi lipogenesis IGF-I dan insulin pada kelenjar sebacea, melalui induksi *sterol response element-binding protein-1* (SREBP-1).^{19,20}

Insulin-like growth factor-1 juga diamati meningkatkan produksi lipid pada sebosit *in vitro* dengan aktivasi reseptor IGF-I melalui beberapa jalur termasuk pengaktifan jalur *phosphoinositide-3-kinase* (PI3K) yang menyebabkan peningkatan lipogenesis sebacea, sebosit, dan proliferasi keratinosit, yang akhirnya bisa memperparah akne vulgaris. Sementara itu, pengaktifan jalur PI3K dilaporkan menyebabkan defisiensi *forkhead box O1* (FoxO1), regulator utama nutrigenomik gen target akne vulgaris. Defisiensi FoxO1 telah dikaitkan dengan semua faktor utama patogenesis akne vulgaris, yaitu aktivasi reseptor androgen, komedogenesis, peningkatan lipogenesis sebacea, dan inflamasi folikular.²¹

Assaf HA, dkk. melaporkan hubungan IGF-1 dan survivin pada akne vulgaris. Penelitian kadar serum IGF-1 dan survivin pada 15 pasien akne vulgaris lesi aktif dibandingkan dengan 15 pasien kontrol menunjukkan kadar survivin serum signifikan lebih tinggi pada pasien akne vulgaris. Terdapat korelasi positif yang signifikan antara serum IGF-1 dan survivin pada akne vulgaris.⁸ Peningkatan sinyal IGF-1 berhubungan dengan peningkatan ekspresi survivin oleh IGF-I-/PI3K-/AKT yang menyebabkan penurunan ekspresi protein FoxO seperti FoxO1 dan FoxO3a.^{22,23}

Peran Survivin pada Psoriasis Vulgaris

Psoriasis vulgaris merupakan penyakit inflamasi kronik residif pada kulit dengan dasar

genetik, yang ditandai dengan perubahan kompleks pada pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit disertai kelainan vaskular dan imunologis. Psoriasis vulgaris ditandai dengan gambaran lesi khas berupa plak eritema berbatas tegas dengan skuama tebal berlapis berwarna putih keperakan dengan distribusi di bagian ekstensor ekstremitas khususnya siku dan lutut, kulit kepala, lumbosakral, bokong, dan dapat mengenai genitalia. Psoriasis ditandai dengan adanya hiperproliferasi dan diferensiasi abnormal keratinosit, infiltrasi limfosit yang terutama terdiri dari limfosit T dan berbagai perubahan vaskular endotel di lapisan dermis, seperti angiogenesis dan dilatasi pembuluh darah. Lapisan epidermis berdiferensiasi berlebihan mengakibatkan epidermis menebal.²⁴

Pertumbuhan keratinosit diatur oleh keseimbangan antar molekul yang mengendalikan kelangsungan hidup sel dan kematian sel. Dengan demikian, ketebalan epidermis manusia relatif konstan sepanjang hidup. Kondisi ini terganggu pada hiperproliferasi keratinosit seperti pada psoriasis.²⁵ Penurunan apoptosis umumnya dianggap berhubungan dengan hiperproliferasi epidermis, merupakan mekanisme yang bertanggung jawab terhadap ketebalan epidermis pada psoriasis.²⁶

Meskipun peran survivin pada psoriasis masih belum jelas, beberapa hipotesis menyatakan bahwa survivin berperan menghambat apoptosis keratinosit melalui jalur intrinsik ataupun ekstrinsik dengan menghalangi jalur mitokondria dan jalur reseptor kematian sel secara langsung dengan menghambat caspase-8 dan caspase-9, dan berinteraksi dengan protein Smac. Bowen AR, dkk. melaporkan ekspresi survivin pada sebagian besar kasus psoriasis, ditemukan ekspresi survivin pada lesi psoriasis pada pemeriksaan histokimia. Salem A, dkk. melakukan penelitian imunohistokimia ekspresi survivin pada psoriasis. Survivin secara signifikan meningkat pada epidermis dan dermis lesi psoriasis dibandingkan dengan kulit sehat.²⁷ Penelitian yang serupa oleh Rabou SA, (2011), pada pemeriksaan imunohistokimia 10 kasus psoriasis ditemukan ekspresi survivin pada sitoplasma keratinosit. Namun, belum ada penelitian hubungan ekspresi survivin berdasarkan tingkat keparahan psoriasis.²⁵



Peran Survivin pada Tumor Kulit

Survivin merupakan molekul penting dalam mempertahankan homeostasis sel. Survivin dilaporkan meningkat pada kelainan kulit hiperproliferasi, seperti pada neoplasma kulit. Beberapa penelitian melaporkan adanya survivin pada sebagian besar tipe tumor pada manusia, baik pre-neoplastik maupun tumor jinak termasuk tumor pre-maligna pada kulit. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan survivin merupakan proses awal pada transformasi keganasan tumor pada kulit.⁴

Peran penting lain survivin dalam karsinogenesis kulit dan pertumbuhan tumor mungkin juga terkait dengan neoangiogenesis. Survivin telah terbukti tidak terdeteksi pada sel endotel yang pasif, namun diaktifkan dalam *remodelling* vaskular dan angiogenesis. Cedera vaskular, hipoksia, inflamasi, dan faktor pertumbuhan angiogenik, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dikaitkan dengan peningkatan ekspresi survivin. Data ini menunjukkan bahwa ekspresi survivin pada kulit dapat digunakan untuk mengevaluasi prognosis dan memprediksi respons atau resistensi terhadap terapi spesifik pada neoplasma kulit, khususnya pada tumor epitel dan melanositik.^{1,7,28}

Pada tumor epitel kulit manusia, survivin diekspresikan pada tumor pre-maligna, tumor ganas, dan beberapa tumor jinak,

menyebabkan ekspresi survivin tidak dapat digunakan untuk membedakan antara tumor epitel jinak atau ganas.^{5,9}

Berdasarkan etiopatogenesis peran radiasi ultraviolet dalam perkembangan karsinoma sel skuamosa, adanya peningkatan ekspresi survivin keratinosit setelah radiasi ultraviolet, mendukung hipotesis peran awal survivin pada karsinogenesis epitel. Hal ini dibuktikan oleh Aziz HM, dkk. (2004) yang memberikan paparan sinar ultraviolet B (UVB) pada kulit mencit, ditemukan adanya ekspresi survivin disertai penurunan protein Smac pada pemeriksaan imunohistokimia.²⁹ Dallaglio K, dkk. (2014) melaporkan adanya peningkatan ekspresi survivin pada karsinoma sel skuamosa dan tidak ditemukan ekspresi survivin pada kulit sehat.²⁸

Beberapa penelitian telah dipublikasikan mengenai ekspresi survivin pada tumor ganas melanosit. Seperti telah dibahas, ekspresi survivin tidak terdeteksi pada melanosit normal namun meningkat pada lesi neoplastik, menunjukkan bahwa survivin berperan dalam pertumbuhan neoplasma melanositik, dan dengan demikian dapat menjadi petanda diagnostik tambahan untuk menjelaskan perilaku biologis lesi melanositik, serta potensi target terapi.^{1,4,30}

Penelitian perbandingan ekspresi survivin pada tumor jinak dan tumor ganas melanosit

telah dilaporkan, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara keduanya. Namun, ekspresi survivin tinggi pada tumor jinak melanosit telah dihubungkan dengan inisiasi terjadinya keganasan.

Ekspresi survivin tinggi juga dapat dijadikan indikator prognostik pada pasien melanoma maligna dengan metastasis dan bentuk invasif, ekspresi survivin berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang buruk.^{15,30} Ekspresi survivin secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan tumor ulserasi dan indeks mitosis lebih tinggi serta pada metastasis. Ekspresi survivin pada jaringan tumor dan konsentrasinya dalam serum berhubungan signifikan dengan parameter klinis dan histopatologis. Survivin serum dinyatakan penting sebagai indikator pada pasien yang memiliki pertumbuhan tumor lokal yang agresif dan kemungkinan metastasis.³⁰

SIMPULAN

Survivin merupakan bagian protein yang dikenal sebagai protein *inhibitor* apoptosis, berperan dalam homeostasis dengan menghambat apoptosis dan mengatur pembelahan sel, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Survivin dapat digunakan sebagai *marker* biologis patogenesis dan prognostik penyakit kulit. Saat ini dikembangkan peran anti-survivin sebagai target terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Dallaglio K, Marconi A, Pincelli C. Survivin: A dual player in healthy and diseased skin. *J Investig Dermatol.* 2012;132:18-27.
- Pincelli C, Marconi A. Keratinocyte stem cells. *J Cell Physiol.* 2010;225:310-15.
- Sah NK, Khan Z, Bisen PS. Structural, functional and therapeutic biology of survivin. *Cancer Lett.* 2006;244:164-71.
- Bongiovanni L, Muller EJ, Salda LD. Survivin in skin pathologies. *Experiment Dermatol.* 2011;20:457-43.
- Altieri DC. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Progr Cell Cycle Res.* 2003;5:447-52.
- Bower AR, Hanks AN, Murphy KJ, Florell SR, Grossman D. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. *Am J Dermatopathol.* 2004;26(3):177-81.
- Khan Z, Khan AA, Yadav H, Prasad GB, Bisen PS. Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma. *Cell Mol Biol Lett.* 2017;22(8):1-32.
- Assaf HA, Abdel-maged WM, Elsadek BEM, Hassan MH, Adly MA, Ali SA. Survivin as a novel biomarker in the pathogenesis of acne vulgaris and its correlation to insulin-like growth factor-1. *Disease Markers.* 2016;7040312:1-8.
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer. *Nature Med.* 1997;3(8):917-21.
- Alberts B, Johnson A LJ. An overview of the cell cycle. In: *Molecular biology of the cell.* 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- Copper GM. The eukaryotic cell cycle. In: *The cell: A molecular approach.* 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
- Martinez-Ruiz G, Maldonado V, Ceballos-Cancino G, Grajeda JPR, Melendez-Zajgla J. Role of Smac/DIABLO in cancer progression. *J Experiment Clin Cancer Res.* 2008;1:1-7.
- McKenna SL, McGowan AJ, Cotter TG. Molecular mechanisms of programmed cell death. *Progress in Cell Cycle Research.* 2006;229-35.
- Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and tumorigenesis: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *J Cancer.* 2016;7(3):314-23.
- Bowen AR, Hanks AN, Allen SM, Alexander A, Diedrich MJ, Grossman D. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J Investig Dermatol.* 2003;12(2):48-55.



16. Botchkavera NV. Survivin in the human hair follicle. *J Investig Dermatol.* 2007;479-82.
17. Raj D, Liu T, Samadashwily G, Li F, Grossman D. Survivin repression by p53, Rb, and E2F2 in normal human melanocytes. *Carcinogenesis.* 2008;29(1):194-201.
18. Zaenglein AL, Graber EM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine.* 2012:897-971.
19. Dessinioti C, Koukkou E, Kontochristopoulos G, Antoniou C. Are normal serum levels of insulin-like growth factor-1 clinically relevant in acne? *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):223-31.
20. Tasli L, Turgut S, Kacar N. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;27(2):254-7.
21. Ovhal A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):990-1. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08764.x.
22. Melnik BC. FoxO1—the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J German Soc Dermatol.* 2010;8(2):105-14.
23. Gualco E, Urbanska K, Perez-Liz G. IGF-1R-dependent expression of survivin is required for T-antigen-mediated protection from apoptosis and proliferation of neural progenitors. *Cell Death Diff J.* 2010;17(3):439-51.
24. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 197-231.
25. Rabou FA, Ashmawy AA, Shamloula MM. Immunohistochemical study of survivin in psoriasis. *J Am Sci.* 2011;7(9):649-55.
26. Heenen M, Simonart T. Apoptosis in psoriatic epidermis. *J Cutan Pathol.* 2008;35(3):346-54.
27. Salem A, Nasar A, Kandil A, Farag R, El-kasheshy K. Role of vascular endothelial growth factor, survivin, and inducible nitric oxide synthase expression in psoriasis: An immunohistochemical study. *Egypt J Dermatol Venereol.* 2014;34(1):21-6.
28. Dallaglio K, Petrachi T, Marconi A. Expression of nuclear survivin in normal skin and squamous cell carcinoma: A possible role in tumour invasion. *Br J Cancer.* 2014;110(1):199-207.
29. Aziz MH, Ghotra AS, Shukla Y, Ahmad N. Ultraviolet-B radiation causes an upregulation of survivin in human keratinocytes and mouse skin. *Photochemistr Photobiol.* 2004;80(3):602-8.
30. Jovi M, Cerovi S, Zolotarevska L, Ga M. Correlation of local and systemic expression of survivin with histopathological parameters of cutaneous melanoma. *Investig Dermatol.* 2016;73(11):1022-9.