

# EVALUASI SURVIVIN DAN MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN COMPLEX-1 SERTA KORELASINYA PADA AKNE VULGARIS

Mirna Marhami Iskandar<sup>1</sup> , Sri Yusfinah Masfah Hanum<sup>2</sup> , Erny Kusdiyah<sup>3</sup> , Rima Rahmi Putri Harahap<sup>4</sup> , Jelica Oktaviani<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jambi

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Jambi

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat-Kesehatan Keluarga, Fakultas Kedokteran Universitas Jambi

<sup>4</sup>Dokter Internship, Puskesmas Olak Kemang Kota Jambi

<sup>5</sup>Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

E-mail: sriymhpardede@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Survivin is a member of the apoptosis inhibitory protein family, a protein molecule important for the regulation of mitosis and inhibition of apoptosis and also plays a role in certain physiological processes and pathological conditions such as carcinogenesis in human cells/organs. Several studies have shown that survivin plays a role in the pathogenesis of acne vulgaris and post-inflammatory acne scarring. Mammalian target of rapamycin complex-1 (mTORC1) is a regulator of cell growth, proliferation and metabolic homeostasis, and mTORC1 signaling regulates survivin via the kinase pathway.

**Objectives:** This study aimed to assess the correlation of survivin levels with mTORC1 and the severity of acne vulgaris.

**Methods:** This research was a cross-sectional study. Venous blood samples of mild, moderate, and severe AV patients were 20 people each, ELISA examination was performed.

**Result:** The results showed that serum levels of survivin and mTORC1 had a correlation with the severity of AV ( $p < 0.05$ ), while the correlation between survivin and mTORC1 was not significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study proves that increased survivin and mTORC1 are associated with increased severity of acne vulgaris, but the relationship between survivin and mTORC1 needs further investigation.

**Key words:** survivin, mammalian target of rapamycin complex-1, acne vulgaris

## ABSTRAK

Survivin adalah anggota keluarga protein inhibitor apoptosis, suatu molekul protein penting bagi regulasi mitosis dan inhibisi apoptosis juga berperan dalam proses fisiologis tertentu serta kondisi patologis seperti karsinogenesis dalam sel/organ manusia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa survivin berperan pada patogenesis akne vulgaris dan jaringan parut paska inflamasi akne. *Mammalian target of rapamycin complex-1* (mTORC1) merupakan suatu regulator pertumbuhan sel, proliferasi dan homeostasis metabolik, dan sinyal mTORC1 meregulasi survivin melalui jalur kinase.

**Tujuan:** Penelitian bertujuan menilai korelasi kadar survivin dengan mTORC1 dan derajat keparahan akne vulgaris.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Dilakukan pemeriksaan ELISA pada sampel darah vena pasien dengan derajat AV ringan, sedang, dan berat yang masing-masing berjumlah 20 orang,

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan kadar serum surviving dan mTORC1 memiliki korelasi dengan derajat keparahan AV ( $p < 0,05$ ), sedangkan korelasi survivin dan mTORC1 tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Simpulan:** Penelitian ini membuktikan bahwa survivin dan mTORC1 yang meningkat berhubungan dengan meningkatnya derajat keparahan akne vulgaris, tetapi hubungan survivin dan mTORC1 perlu diteliti lebih lanjut.

**Kata kunci:** survivin, *mammalian target of rapamycin complex-1*, akne vulgaris

## PENDAHULUAN

Survivin adalah anggota keluarga protein inhibitor apoptosis, suatu molekul protein penting bagi regulasi mitosis dan inhibisi apoptosis juga berperan dalam proses fisiologis tertentu serta kondisi patologis seperti karsinogenesis dalam sel/organ manusia.<sup>1</sup> Ekspresi survivin bergantung pada stimulasi *Akt kinase* dan mTORC1.<sup>2</sup> Regulator pertumbuhan dan proliferasi seluler, sintesis lipid dan translasi protein adalah *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1).<sup>3</sup> Peningkatan aktifitas mTORC1 akan meningkatkan survivin.<sup>4</sup> Survivin mengatur keseimbangan proliferasi dan diferensiasi sel dan apoptosis. Peningkatan survivin mengakibatkan keseimbangan homeostasis sel terganggu sehingga terjadi hiperproliferasi sel,<sup>5</sup> yang berperan dalam terjadinya akne vulgaris.

Akne vulgaris (AV) adalah peradangan kronis dari unit folikulopilosebacea dengan predileksi terutama wajah, dada, punggung.<sup>6</sup> Akne

vulgaris tidak berakibat fatal mengancam jiwa tetapi menimbulkan efek psikologis dan sosial bagi kualitas hidup pasien akibat gejala sisa yang menetap seperti jaringan parut dan hiperpigmentasi paska inflamasi.<sup>7,8</sup> Pengobatan yang tepat perlu dilakukan untuk mencegah gejala sisa akne vulgaris. Pemahaman yang berkembang tentang patogenesis akne vulgaris akan dapat menghasilkan modalitas baru terapi akne vulgaris. Berdasarkan pemikiran tersebut dilakukan penelitian ini untuk mengevaluasi survivin dan mTORC1 serta korelasinya pada akne vulgaris.

## METODE

Penelitian *cross-sectional* dan pengambilan sampel dilakukan dari bulan Maret - Agustus 2020 di salah satu klinik dokter. Kriteria inklusi adalah pasien AV perempuan, dan kriteria eksklusi bila mengalami penyakit sistemik, penyakit kulit lain, hamil dan atau menyusui, mendapat terapi AV 4 minggu sebelum pemeriksaan. Sampel berjumlah 60 orang, terdiri dari

akne vulgaris ringan, sedang dan berat masing- masing 20 pasien. Penentuan diagnosis akne vulgaris berdasarkan kriteria Lehmann *et al.* Spesimen darah vena pasien akne vulgaris diperiksa dengan metode ELISA untuk mengukur kadar survivin dan mTORC1 dalam serum. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji korelasi.

## HASIL

Hasil uji korelasi kadar survivin dan *mammalian/mechanistic target of rapamycin complex 1* disajikan pada dibawah ini. Dari tabel dibawah diketahui bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar survivin dan kadar mTORC1 dengan derajat keparahan AV ( $p < 0,05$ ) (**Tabel 1**). Namun tidak ada hubungan atau tidak ada korelasi antara kadar mTORC1 dengan kadar survivin ( $p > 0,05$ ) (**Tabel 2**).

**Tabel 1.** Korelasi survivin dan mTORC1 denganderajat keparahan akne vulgaris

		<b>Derajat Keparahan AV</b>	<b>Kadar mTORC1</b>	<b>Kadar Survivin</b>
<b>Derajat Keparahan AV</b>	<i>Pearson Correlation</i>	1	,393**	,367**
	<i>Sig. (2- tailed)</i>		,002	,004
	<i>N</i>	60	60	60
<b>Kadar mTORC1</b>	<i>Pearson Correlation</i>	,393**	1	,028
	<i>Sig. (2- tailed)</i>	,002		,835
	<i>N</i>	60	60	60
<b>Kadar Survivin</b>	<i>Pearson Correlation</i>	,367**	,028	1
	<i>Sig. (2- tailed)</i>	,004	,835	
	<i>N</i>	60	60	60

\*\**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

**Tabel 2** Korelasi kadar mTORC1 dan survivin

		<b>Kadar Survivin</b>	<b>Kadar mTORC1</b>
<b>Kadar Survivin</b>	<i>Pearson</i>	1	,028
	<i>Correlation</i>		
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		,835
	<i>N</i>	60	60
<b>Kadar mTORC1</b>	<i>Pearson</i>	,028	1
	<i>Correlation</i>		
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	,835	
	<i>N</i>	60	60

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan kadar survivin yang meningkat dengan meningkatnya keparahan AV. Survivin yang berlebihan akan menghambat apoptosis. Apoptosis merupakan penyeimbang proliferasi, dan penurunan apoptosis berhubungan dengan hiperproliferasi epidermis.<sup>9</sup> Peningkatan proliferasi keratinosit dengan derajat keparahan AV dan berperan dalam perkembangan lesi AV berupa komedo maupun mikrokomedo. Survivin yang berfungsi sebagai anti apoptosis juga menghambat apoptosis sebosit sehingga akan meningkatkan jumlah total sebum, yang merupakan sumber energi penting bagi pertumbuhan *Propionibacterium acnes*.

Pertumbuhan *P.acnes* yang meningkat akan meningkatkan lipase trigliserida dan pembentukan palmitat bebas yang berasal dari sebum.

*Propionibacterium acnes* dan palmitat bebas merupakan sinyal penting yang mengaktifasi inflamasi NLRP3 sehingga melepaskan sitokin antara lain IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$  yang menyebabkan berkembangnya lesi inflamasi.<sup>4</sup>

Pada penelitian juga ditemukan rata-rata kadar mTORC1 meningkat dengan peningkatan derajat keparahan AV. *Mammalian target of rapamycin complex-1* yang meningkat aktifasinya akan mampu mengaktifasi lipogenesis dan meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel.<sup>10</sup> Hiperproliferasi sel terjadi baik pada sel keratinosit, sel sebosit maupun sel T. Hiperproliferasi sel T mengakibatkan meningkatnya inflamasi. Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan peningkatan mTORC1 dengan peningkatan derajat keparahan AV, maka aktifasi mTORC1 perlu diturunkan dalam strategi terapi AV, baik melalui obat-obatan atau intervensi

diet. Terapi nutrisi perlu dipertimbangkan dalam terapi AV karena sinyal mTORC1 mengontrol respon seluler terhadap ketersediaan nutrisi.<sup>11</sup>

Ekspresi survivin bergantung pada stimulasi *Akt kinase* dan mTORC1.<sup>2,5</sup> Sinyal mTORC1 berhubungan dengan survivin melalui jalur kinase yang mencetuskan berbagai sinyal kelangsungan hidup sel yang meningkatkan ekspresi p70S6K1, dan mengakibatkan peningkatan survivin.<sup>12</sup> Namun pada penelitian ini korelasi faktor mTORC1 dan survivin secara statistik tidak bermakna, kemungkinan karena banyaknya faktor yang saling memengaruhi kedua

faktor tersebut dalam menimbulkan akne vulgaris.

## SIMPULAN

Terdapat korelasi yang bermakna antara survivin dan mTORC1 dengan derajat keparahan akne vulgaris, tetapi tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara variabel survivin dengan mTORC1 pada pasien AV. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan metode lain dan jumlah sampel yang lebih banyak dengan mempertimbangkan berbagai faktor yang dapat memengaruhi variabel yang akan diteliti.

## REFERENSI

1. Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD. *Survivin: a molecular biomarker in cancer. Indian J Med Res.* 2015; 141:389-397
2. Assaf HA, Abdel-Maged WM, Elsadek B, Hassan MH, Adly M, Ali SA. *Survivin as a novel biomarker in the pathogenesis of acne vulgaris and its correlation to insulin-like growth factor-1. Disease Marker* :2016, 1-8
3. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. *Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. Br J Dermatol.* 2016. 174:1299-1307
4. Melnik BC. *Acne vulgaris: an inflammasopathy of the sebaceous follicle induced by deviated FoxO1/mTORC1 signalling. Br J Dermatol.* 2016. 174: 1179-1193
5. Melnik BC. *The TRAIL to acne pathogenesis: let's focus on death pathways. Exp Dermatol* 2017. 26:270-291
6. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. *Acne vulgaris and acneiform eruptions. In (Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8<sup>th</sup> ed, vol 1. New York: McGraw-Hill, 2012, pp 897-917*
7. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CS. *Acne vulgaris. Nature Reviews. Disease Primers.* 2015. 1:1-20
8. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when?. Am J Clin Dermatol* 2008, 9: 279-284
9. Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ, Florel SR, Grossman D. *Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. Am J Dermatopathol* 2004, 26(3): 177-

10. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet- induced acne. *Exp Dermatology*. 2015, 22:311-5
11. Melnik BC. Dietary intervention in acne. *Dermato-Endocrinology*. 2012, 4(1):20-32.
12. Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *J of Cancer*. 2016, 7:314-322