

## **EKSPRESI PROTEIN p53, pRb, BCL2, DAN E2F PADA PTERYGIUM TIPE PROGRESIF DAN TIPE NON PROGRESIF YANG TERINFEKSI *HUMAN PAPILOMA VIRUS* TIPE 18**

**INDRAKILA , SENYUM**

Promotor : **Prof. Wisnujono Soewono, dr., FICS., SpM (K)**

**HUMAN PAPILOMA VIRUS; INFECTION**

**KKA KK Dis K 49/12 Ind e**

Copyright© 2010 by Airlangga University Library Surabaya

### **RINGKASAN**

Pterygium adalah pertumbuhan berbentuk segitiga yang terdiri dari epitel konjungtiva bulbi dan hipertrofi jaringan subkonjungtiva, yang muncul di sebelah nasal dan temporal fisura palpebra, dan tumbuh mendekati kornea. Meskipun di negara-negara barat pterygium tidak dianggap sebagai kondisi penyebab kebutaan, di banyak bagian negara berkembang, pterygium progresif masih menjadi penyebab kebutaan kornea. Insiden pterygium di Indonesia yang terletak di daerah ekuator cukup tinggi, yaitu 13,1% dan pterygium menjadi penyebab morbiditas mata nomor dua setelah kelainan refraksi; refraksi 22,1%, pterygium 13,9%. Selain kecenderungan untuk menjadi progresif, pterygium seringkali kambuh setelah eksisi. Pterygium rekuren biasanya tumbuh lebih agresif dan membutuhkan operasi yang lebih rumit (Gans, 1996). Etiologi dan patogenesis dari pterygium masih belum jelas. Telah dimunculkan beberapa hipotesis yang mencakup reaksi inflamasi, degenerasi primer kornea yang diikuti oleh proliferasi fibroblast, genetik, trauma, dan beberapa faktor alergi (Tan, 2002). Beberapa penelitian yang ada menunjukkan bahwa HPV ditemukan pada pterygium, meskipun hal ini masih kontroversial (Chen *et al.*, 2003; Detorakis *et al.*, 2001; Piras *et al.*, 2003, Gallagher *et al.*, 2001). *Proto-oncogen* HPV tipe 18 yaitu E6 dan E7 bersama-sama terbukti mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol melalui mekanisme kerja yang disebut model E6-p53 dan E7-pRb. Protein E6 bekerja menekan aktivitas p53 (suatu protein yang berperan pada proses apoptosis), sehingga aktivitas BCL2 meningkat. Apabila aktivitas p53 ditekan, maka apoptosis tidak terjadi dan sel mengalami pertumbuhan yang tidak terkontrol. Sedangkan E7 bekerja mengikat pRb yaitu suatu *tumor suppressor gen* yang menghambat sel memasuki siklus pembelahan sel. Dengan terikatnya pRb, maka E2F akan bebas dan akan memacu pembelahan sel (Maura, 2003). Pada pemeriksaan PCR, 21 dari 24 jaringan pterygium (87,5%) terinfeksi HPV tipe 18. Dari 21 (87,5%) sampel pterygium yang terinfeksi HPV type 18, hanya 19 sampel (10 sampel dari kelompok pterygium progresif dan 9 sampel dari kelompok pterygium non progresif) yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Pada pemeriksaan imunohistokimia, terdapat beda rerata yang signifikan antara ekspresi p53, pRb, BCL2, dan E2F pterygium progresif dan non progresif, yaitu pada p53 (rerata 0.018995 vs 0.0041178,  $p= 0,007$ ), pRb (rerata 0.032243 vs 0.004964,  $p= 0,003$ ), BCL2 (rerata 0.01545 vs 0.003391,  $p= 0,001$ ), dan E2F (rerata 0.016746 vs 0.003577,  $p= 0,004$ ). Pada penelitian ini dapat memberikan bukti bahwa ekspresi p53, pRb, BCL2 dan E2F pada pterygium progresif lebih tinggi dibanding pterygium nonprogresif. Hambatan apoptosis oleh ikatan E6-p53 dan proliferasi sel oleh ikatan E7-pRb merupakan

mekanisme yang bertanggung jawab terhadap tingginya ekspresi p53, pRb, BCL2, dan E2F pada pterygium progresif. Sehingga progresifitas pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18 ditentukan oleh tinggi rendahnya ekspresi p53, pRb, BCL2, dan E2F.

## SUMMARY

A pterygium is a triangular-shape growth consisting of bulbar conjunctiva epithelium and hypertrophied subconjunctival connective tissue, occurring medially and laterally in the palpebral fissure and encroaching into the cornea. Although in western countries, the pterygium's condition are not regarded as a causes of blindness, in many parts of the developing world, progressive pterygiums are still a cause of corneal blindness. The incidence of pterygium are quite high in Indonesia which lies in the equatorial regions, namely 13.1%. Pterygium is the second causative of eye morbidity (13.9%) after refraction disorder (22.1%). Besides the tendency to be progressive, Pterygium is often recurrence after excision. Recurrent Pterygium usually grows more aggressive and require more complicated operations (Gans, 1996). Etiology and pathogenesis of pterygium is still unclear. Some prediction due to inflammatory reactions, a primary degeneration of the cornea, followed by fibroblast proliferation, genetic, trauma, and allergic factors. Several researches shown that HPV is found in pterygium, although this is still controversial (Chen *et al.*, 2003; Detorakis *et al.*, 2001; Piras *et al.*, 2003, Gallagher *et al.*, 2001). Both of proteins E6 and E7 proved to result in uncontrolled cell growth through the mechanism of the so-called model p53-E6 and E7-pRb. Inhibition p53 activity by E6 protein, play a role in the process of apoptosis, and the growth of cell is uncontrol. While E7 bind pRb, a protein that inhibits cell enters the cell division cycle, by non activating E2F proteins, the necessary proteins for cells to enter the cell division cycle. With the binding of pRb, the E2F will be free and will stimulate cell division (Maura, 2003). PCR examination among 24 pterygium specimen, 21 (87,5%) were identified with HPV type 18 infection, of these, 19 samples (10 progressive and 9 non progressive pterygium) were further included in the study. There were significant difference between progressive and non progressive pterygium among indicator to be studied, namely p53 (mean 0.018995 vs 0.0041178,  $p= 0,007$ ), pRb (mean 0.032243 vs 0.004964,  $p= 0,003$ ), BCL2 (mean 0.01545 vs 0.003391,  $p= 0,001$ ), dan E2F (mean 0.016746 vs 0.003577,  $p= 0,004$ ) This study concludes that the expression of p53, pRb, BCL2 and E2F in a progressive pterygium was higher than non progressive pterygium. The apoptosis is blocked by the binding of E6-p53 and cell proliferation is induced by the binding of E7-pRb, which is responsible in the developing of pterygium. Then the progressivity of HPV type 18 infected pterygium is aggravated by increasing p53, pRb, BCL2, and E2F expression.

## ABSTRAK

### **EKSPRESI PROTEIN p53, pRb, BCL2, DAN E2F PADA PTERYGIUM TIPE PROGRESIF DAN TIPE NON PROGRESIF OLEH INFEKSI HPV TIPE 18**

Pterygium adalah pertumbuhan berbentuk segitiga yang terdiri dari epitel konjungtiva bulbi dan hipertrofi jaringan subkonjungtiva, yang muncul di sebelah nasal dan temporal fisura palpebra, dan tumbuh mendekati kornea.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan peningkatan ekspresi protein p53, pRb, BCL2 dan E2F pada pterygium tipe progresif dan tipe non progresif yang terinfeksi HPV tipe 18,

**Cara penelitian :** penelitian ini adalah observasional analitik. dengan desain penelitian *Cross Sectional*. Sebanyak 24 pasien pterygium yang didapat selama bulan Mei sampai Oktober 2009 terdiri dari 12 pterygium progresif dan 12 pterygium non progresif. Pemeriksaan PCR digunakan untuk melihat adanya DNA virus HPV tipe 18 pada kedua kelompok pterygium. Kemudian pterygium yang positif terinfeksi HPV tipe 18 dilakukan pengecatan Imunohistokimia untuk melihat dan membandingkan ekspresi protein p53, pRb, BCL2 dan E2F pada kedua kelompok.

**Hasil:** Sebanyak 21 dari 24 pterygium (87,5%) terinfeksi HPV tipe 18. Dari 21 (87,5%) sampel pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18, hanya 19 sampel (10 sampel dari kelompok pterygium progresif dan 9 sampel dari kelompok pterygium non progresif) yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Pada pemeriksaan imunohistokimia, terdapat beda rerata yang signifikan antara ekspresi p53, pRb, BCL2, dan E2F pterygium progresif dan non progresif, yaitu pada p53 (rerata 0.018995 vs 0.0041178,  $p= 0,007$ ), pRb (rerata 0.032243 vs 0.004964,  $p= 0,003$ ), BCL2 (rerata 0.01545 vs 0.003391,  $p= 0,001$ ), dan E2F (rerata 0.016746 vs 0.003577,  $p= 0,004$ )

**Kesimpulan:** Pada penelitian ini dapat memberikan bukti bahwa ekspresi p53, pRb, BCL2 dan E2F pada pterygium progresif lebih tinggi dibanding pterygium nonprogresif. Sehingga progresifitas pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18 ditentukan oleh tinggi rendahnya ekspresi p53, pRb, BCL2, dan E2F.

**Kata kunci:** Mata, Pterygium, *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe 18, p53, pRb, BCL2, E2F

## ABSTRACT

### EXPRESSION OF p53, pRb, BCL2 AND E2F PROTEIN IN PROGRESSIVE AND NON PROGRESSIVE TYPE OF PTERYGIUM BY HUMAN PAPILLOMA VIRUS TYPE 18 INFECTION

A pterygium is a triangular-shape growth consisting of bulbar conjunctiva epithelium and hypertrophied subconjunctival connective tissue, occurring medially and laterally in the palpebral fissure and encroaching onto the cornea

**Objective :** The research was aimed to describe and explain the expression of p53, pRb, BCL2 and E2F protein in progressive and non progressive type of pterygium by Human Papilloma virus type 18 infection.

**Methods :** The research was analytic observational by crosssectional study design. 24 patients of pterygium since May to October was classified into progressive and non progressive pterygium. The examining of PCR was used to detect the virus of the HPV type 18 on both types of pterygium. The pterygium which positively infected by HPV type 18, was applied immunohistochemistry staining to see and compare the expression of pRb, BCL2 and E2F protein on both types of pterygium.

**Results:** From our PCR examination, among 24 pterygium specimen, 21 (87,5%) were identified with HPV type 18 infection, of these, 19 samples (10 progressive and 9 non progressive pterygium) were further included in the study.

The were significant difference between progressive and non progressive pterygium among indicator to be studied, namely p53 (mean 0.018995 vs 0.0041178,  $p= 0,007$ ), pRb (mean 0.032243 vs 0.004964,  $p= 0,003$ ), BCL2 (mean 0.01545 vs 0.003391,  $p= 0,001$ ), dan E2F (mean 0.016746 vs 0.003577,  $p= 0,004$ )

**Conclusion:** This study concludes that the expression of p53, pRb, BCL2 and E2F in a progressive pterygium was higher than non progressive pterygium. Then the progressivity of HPV type 18 infected pterygium is aggravated by increasing p53, pRb, BCL2, and E2F expression.

**Keywords :** *Eye, Pterygium, Human Papilloma Virus (HPV) type 18, p53, pRb, BCL2 , E2F.*