

Peranan *Heat Shock Protein* pada Patogenesis Penyakit Infeksi dan Penyakit Autoimun

Hartini Cahyadi, Endah Tyasrini, Johan Lucianus

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Abstrak

Heat shock proteins (Hsp) merupakan suatu chaperones yang tersebar luas dalam sel manusia maupun patogen, yang penting sebagai salah satu sarana untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan hidupnya. Semua patogen akan meningkatkan produksi Hsp-nya selama proses infeksi dan akan terdeteksi sebagai antigen oleh sistem imun manusia. Sehingga akan memicu respons imun yang kuat Hsp juga terlibat dalam proses patologis lain misalnya proses autoimun, karena ternyata Hsp manusia dan patogen sangatlah mirip. Sel T dapat mengenali kehadiran Hsp patogen, namun dapat pula bereaksi silang dengan self-Hsp yang mirip dengan Hsp patogen, yang kemudian menyebabkan terjadinya penyakit autoimun. Dapat dikatakan bahwa Hsp patogen merupakan antigen yang lebih penting dari antigen yang lain untuk sistem imun manusia dan memegang peranan penting dalam patogenesis pada penyakit infeksi dan penyakit autoimun tertentu.

Kata kunci : *Hsp, infeksi, autoimun*

Pendahuluan

Penyakit infeksi bukan lagi hal yang asing di sekitar kita, sedangkan penyakit autoimun meski jumlahnya tidak banyak tapi sudah banyak dikenal. Etiologi dan faktor apa dari mikroba patogen yang berperan dalam patogenesis penyakit juga sudah banyak diketahui. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, baru-baru ini para ilmuwan ramai meneliti dan mengembangkan suatu bagian sangat kecil dari mikroba patogen, yang diketahui dapat menjadi target utama sistem imun manusia

pada keadaan infeksi, yaitu *heat shock proteins* (Hsp).

Hsp secara alamiah terdapat dalam mikroba patogen juga pada manusia. Hsp yang secara fisiologis merupakan sarana adaptasi bagi mikroba patogen untuk menghadapi stres dari lingkungan terutama saat masuk ke dalam tubuh manusia, justru menjadi bomerang bagi dirinya karena dapat dikenali oleh sistem imun manusia. Di lain pihak kemiripan Hsp patogen dan self-Hsp diduga merupakan salah satu penyebab terjadinya autoimunitas.

Atas dasar beberapa penelitian, sudah dicoba mengeks-trak Hsp dari serangga tertentu yang mempunyai sifat bakterisidal untuk menjadi antibiotika alternatif bagi yang sudah ada, sehingga kasus penyakit infeksi karena bakteri-bakteri yang resisten dapat dikurangi dan dapat pula dijadikan alternatif terapi pada penyakit autoimun.

Heat shock proteins (Hsp)

Heat shock proteins (Hsp) secara alamiah ada pada sel bakteri dan bertindak sebagai *chaperones* yang berperan dalam beradaptasi terhadap perubahan lingkungan yang ekstrem, seperti perubahan suhu, pH, atau respons imun manusia, selain itu juga terhadap keadaan *stress* lainnya seperti hipoksia, kekurangan makanan, gangguan metabolisme, atau radikal oksigen. Perubahan yang ekstrem ini dapat menyebabkan gangguan pada sintesis dan proses pelipatan protein bakteri yang penting untuk bertahan hidup di lingkungan yang penuh *stress*. Namun, pengaruh Hsp pada pertahanan bakteri dalam tubuh hospes bervariasi untuk tiap infeksi. Di lain pihak Hsp bakteri dalam jumlah yang banyak dapat bertindak sebagai antigen bagi sistem imun manusia

dalam beberapa keadaan patologis seperti proses infeksi atau penyakit autoimun.

Chaperones

Protein yang mampu menjadi bentuk matur dengan sendirinya adalah yang memiliki kemampuan *self-assembly*, yaitu jika terjadi denaturasi ia dapat mengalami renaturasi menjadi bentuk aktifnya, melalui suatu interaksi internal untuk pembentukan protein yang benar. Protein lain yang tidak mempunyai kemampuan *self-assembly* tersebut mungkin mempunyai bentuk yang stabil tapi tidak dalam bentuk yang matur, jadi membutuhkan alternatif lain supaya interaksi internal yang benar dapat terjadi. Protein demikian dapat dibantu oleh pemandu yang disebut *molecular chaperones*.

Pelipatan protein terjadi antara dua permukaan protein yang reaktif, pada proses ini *chaperones* mempengaruhi pelipatan protein dengan cara mengontrol interaksi antara permukaan yang reaktif tersebut. Ketika protein terdenaturasi, maka protein yang terbentuk tidak terlipat dengan benar, kesalahan seperti ini akan dikenali oleh *chaperones*, dan selanjutnya dibantu untuk dilipat kembali atau jika protein tidak

bisa diperbaiki maka akan dihancurkan.

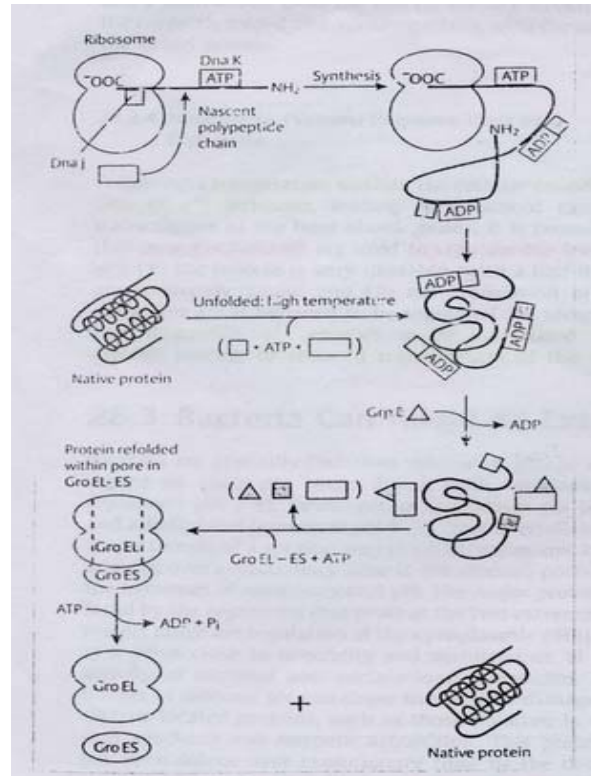
Chaperones masih mampu-nyai banyak fungsi lain, misal-nya sebagai pemandu pem-bentukan struktur oligomerik atau bentuk matur protein, membantu transpor protein me-lewati membran. Sebelum mele-wati membran, protein akan be-rada dalam bentuk tidak terlipat karena protein dalam bentuk matur terlalu besar untuk me-lewati membran. Setelah mele-wati suatu membran, *chaperones* memandu pelipatan protein itu kembali menjadi bentuk matur-nya.

Ada dua kelompok utama *chaperones*, yaitu kelompok Hsp70 yang terdiri dari Hsp70 (DnaK), Hsp40 (DnaJ), dan GrpE. Kelompok ini berpe-ngaruh pada protein yang baru disintesis yaitu membantu pelipatannya menjadi bentuk matur, membantu transpor protein me-lalui membran, dan membantu pelipatan kembali protein yang terdenaturasi jika memungkinkan. Kelompok ini dikenal sebagai protein yang diinduksi oleh *heat shock*.

Kelompok kedua ialah *chaperonin* yang terdiri dari Hsp60 (GroEL) dan Hsp10

(GroES). Kelompok ini berperan pada protein yang terlipat de-ngan tidak tepat. Kelompok Hsp70 dan Hsp60 bekerja sama sebagai "pemandu" pada proses pelipatan protein, yang umum-nya ditemukan di dalam sitosol dan mitokondria. Sedangkan kelompok yang lain ada yang terdapat dalam reticulum endo-plasma, misalnya gp96.

Contoh mekanisme kerja *chaperones* pada pelipatan pro-tein *Escherichia coli* dan manusia sebagai berikut: mula-mula DnaJ akan terikat pada protein yang baru dibentuk dan keluar dari ribosom, lalu DnaJ membantu pengikatan DnaK pada dirinya dan juga protein yang tidak terlipat. Interaksi antara DnaK dan DnaJ menstimulasi aktivitas ATP-ase. Untuk pelipatan pro-tein dibutuhkan energi, dalam hal ini energi didapatkan dari ATP, maka ATP akan diubah menjadi ADP. Dengan adanya GrpE maka ADP akan terlepas dari kompleks DnaJ-DnaK dan kompleks ini yang terikat pada protein pun terurai kembali. Kemudian protein yang sudah terlipat dengan benar dilepas-kan. Ilustrasi mekanisme kerja ini dapat dilihat pada gambar berikut.

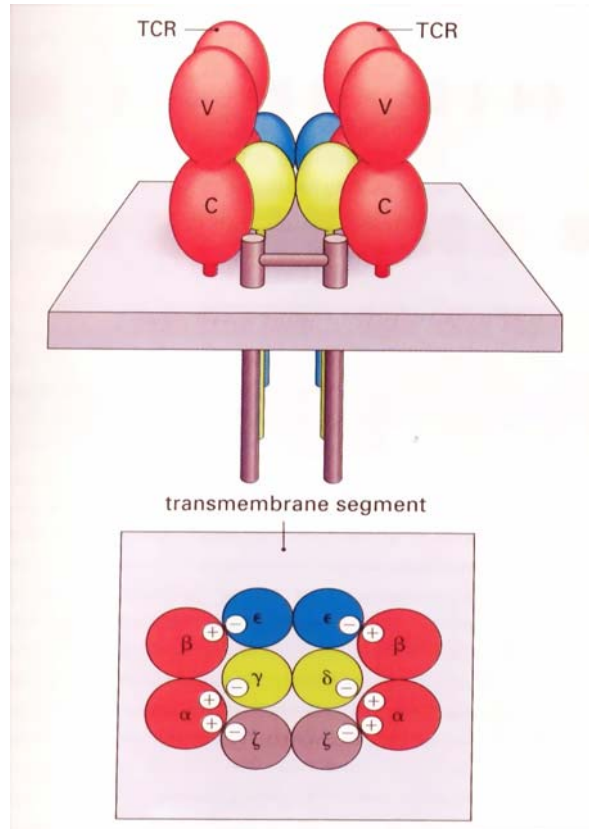


Gambar 1. Mekanisme kerja chaperones pada pelipatan protein

Hsp dan respon imun terhadap bahan infeksius

Guna menanggapi Hsp bakteri patogen maka timbul respon imun baik yang non-spesifik maupun yang spesifik pada tubuh manusia. Pada manusia T Cell Receptor (TCR) terdiri dari rantai α dan β , yang mengekspresikan CD4 atau CD8. Sedangkan ran-tai δ dan γ , tidak mengekspresikan CD4

dan CD8 namun memiliki fungsi yang sama dengan rantai α dan β dalam pengenalan antigen, rantai δ dan γ juga dapat mengenali antigen yang diekspresikan oleh molekul MHC kelas I dan II. Menurut penelitian, Hsp terikat pada sel T dengan rantai γ dan δ . Pada Gambar 2 struktur TCR dapat dilihat.



Gambar 2. Struktur TCR

Molekul MHC berperan penting dalam mempresentasikan antigen dalam proses infeksi, molekul MHC sendiri terdiri dari rangkaian protein, oleh karena itu keberadaan Hsp penting dalam pelipatan molekul protein MHC supaya dapat mengenali antigen dengan baik dan benar.

Hsp dapat menjadi antigen utama dalam proses infeksi karena: pertama, jumlah Hsp patogen pada proses infeksi

amat banyak sehingga mudah untuk dikenali oleh sistem imun manusia. Kedua, adanya sistem memori imunologis terhadap Hsp patogen jika terjadi reinfeksi oleh patogen yang sama dengan tingkat virulensi yang berbeda. Berdasarkan hal tersebut, tubuh manusia dapat mempersiapkan sistem imunnya untuk bereaksi lebih cepat, dalam hal ini sel T dengan TCR rantai δ dan γ berfungsi sebagai sistem

pertahanan pertama terhadap bakteri patogen sebelum sistem imun yang lebih spesifik tercipta. Respon imun nantinya juga akan menguraikan Hsp patogen menjadi epitop-epitop sehingga dapat menghindari terjadinya kolonisasi dari patogen tersebut.

***Self-Heat Shock Proteins* dan proses autoimun**

Pada keadaan *stress* bukan Hsp bakteri saja yang meningkat tapi juga Hsp manusia, peningkatan ini diikuti dengan degradasi Hsp bakteri dan pembentukan peptida Hsp manusia di sitosol. Dilihat dari lokasinya di sitosol, yang memungkinkan Hsp bakteri saja yang dibawa oleh molekul MHC kelas I, namun di lain pihak peptide self-Hsp juga dapat diikat oleh molekul MHC kelas II, yang biasanya mempresentasikan *peptide endosomal* dari antigen eksogen. Jadi *peptide* self-Hsp mempunyai kemungkinan untuk berinteraksi baik dengan molekul MHC kelas I maupun kelas II.

Pada individu yang sehat, sel T yang spesifik untuk self-Hsp akan diseleksi oleh timus dengan baik. Toleransi sel T terhadap self-Hsp dapat dipertahankan oleh reaksi silang epitop dari makanan atau organis-

me komensal, karena menurut penelitian perbandingan antara sekuen asam amino peptida self-Hsp dengan Hsp dari makanan atau organisme komensal ternyata ada persamaan. Jadi pengenalan Hsp dari makanan atau organisme komensal melalui mukosa usus secara efektif dapat menekan terjadinya proses autoimun. Pada keadaan patologis, misalnya infeksi oleh bakteri patogen, ekspresi epitop Hsp justru merugikan. Jika sistem imun gagal untuk mengenali daerah reaksi silang, maka respon imun protektif akan menjadi patologis. Meskipun reaksi silang yang salah merupakan penyebab utama timbulnya autoimunitas, tetapi proses autoimun merupakan proses yang kompleks, jadi masih ada faktor-faktor lain yang berpengaruh.

Proses seleksi sel T yang spesifik terhadap self-Hsp memungkinkan sel T bereaksi hanya terhadap antigen asing saja. Proses seleksi ini tergantung pada TCR yang memperantarai interaksi antigen dengan kompleks MHC. Interaksi TCR dan molekul MHC dengan afinitas yang rendah menghasilkan seleksi yang positif dan sebaliknya. Seleksi yang positif ini dapat menyebabkan tetap adanya sel T yang autoreaktif.

Keterlibatan sel T $\alpha\beta$ yang spesifik untuk Hsp pada penyakit autoimun meskipun tidak dominan tetapi sudah banyak dibuktikan. Beberapa bukti telah mengatakan bahwa sel T $\gamma\delta$ yang reaktif terhadap Hsp menjadi pemicu pada berbagai macam keadaan patologis. Meskipun beberapa penemuan menyatakan bahwa sel T $\gamma\delta$ yang reaktif terhadap Hsp berperan pada timbulnya beberapa penyakit autoimun, tetapi masih memerlukan penjelasan yang lebih jauh lagi.

Kesimpulan

Keberadaan *heat shock proteins* (Hsp) bakteri patogen terutama dalam keadaan *stress* merupakan penyebab penting beberapa penyakit infeksi dan penyakit autoimun, yaitu karena Hsp patogen dapat menjadi antigen utama dalam proses patologis dan juga karena Hsp patogen mempunyai tingkat kemiripan yang cukup besar dengan self-Hsp menyebabkan terjadinya autoimunitas pada proses seleksi yang positif.

Pentingnya keberadaan Hsp ini sekarang dikembangkan

oleh para ilmuwan sebagai sasaran baru dari antibiotik. Dengan demikian, kasus penyakit infeksi karena beberapa bakteri yang mulai resisten terhadap antibiotik yang sudah ada dapat berkurang, serta mungkin dapat dipikirkan sebagai salah satu alternatif dalam pengobatan pada penyakit autoimun.

Daftar Pustaka

- Executive Summary.** Stressgen's Platform Technology: Heat Shock Proteins Fusion.2002. URL: stressgen.com/info/Hsp_Exec_Sum.pdf
- Langeler, J.W., Drews, G, Schlegel, H.G.** 1999. Biology of Prokaryotes. Stuttgart: Blackwell Science.p.657-660
- Lewin, B.** 2000. Genes VII. New York: Oxford University Press and Cell Press.p.194-198, 250-253, 741-743.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Parker, J.** 2000. Brock Biology of Microorganism. 9th.ed. New Jersey: Prentice-Hall Inc.p.46, 191-193, 207, 229-230.
- Roitt, I, Brostoff, J, Male, D.** 2001. Immunology. 6th.ed. London: Mosby.p.28, 108-111, 245-247, 255-256, 408-410.
- Zügel, L, Kaufmann, S.H.E.** 1999. Role of Heat Shock Proteins in Protection from and Pathogenesis of Infection Disease. American Society of Microbiology, Vol 12 no 1.p.19-32.
<http://web.wi.mit.edu/young/hsp>: Heat Shock Proteins as a Vaccine Vehicle.

