

MAJOR HYSTOCOMPATIBILITY COMPLEX : STRUKTUR, FUNGSI, HUBUNGAN DENGAN PENYAKIT DAN PEMANFAATAN DALAM RESPON IMUN

Oleh : Basundari Sri Utami

Peneliti pada Pusat Penelitian Penyakit Menular

Abstrak

Respon imun terhadap antigen asing dapat terjadi karena kemampuan dari organisme untuk membedakan "non self" dengan "self", sehingga dapat terhindar dari efek patogen dari antigen yang masuk. Hal ini terjadi karena kemampuan polimorfisme dari komponen molekul yang terdapat pada permukaan sel presentan pada saat proses respon imun terjadi.

Komponen molekul tersebut disebut MHC (Major Hystocompatibility Complex) pada tikus diberi kode H - 2 atau HLA (Human Leucocyt Antifen) pada manusia.

Pengkode genetik MHC pada tikus terletak pada kromosom 17, pada manusia terletak pada kromosom 6.

MHC tersebar pada hampir semua permukaan sel tubuh.

Pada tikus MHC kelas I terdapat sel-sel yang berinti, platelet dan sel darah merah. Pada manusia terdapat pada sel-sel yang berinti dan platelet.

MHC pada tikus terutama terdapat pada sel B, makrofag, sel epitel, sel limfosit T. Pada manusia terutama terdapat pada sel B dan makrofag.

Fungsi MHC kelas I diantaranya adalah reaksi penolakan jaringan, stimulasi produksi antibodi, proses interaksi antigen dengan sel T. MHC kelas II diperlukan dalam proses presentasi antigen.

Pengetahuan tentang MHC/HLA seseorang, dapat dipakai untuk memperkirakan risiko seseorang mendapatkan penyakit yang bersifat herediter atau kelainan imunologik.

Dengan mengetahui bahwa MHC/HLA hanya dapat mengikat peptida, hal ini dapat dimanfaatkan untuk pencegahan reaksi alergi.

Pendahuluan

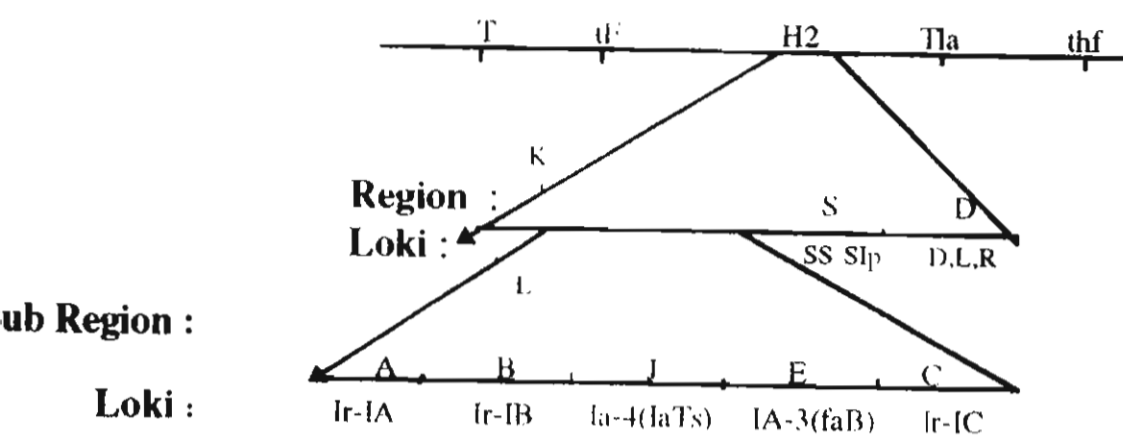
Mekanisme pengenalan antigen oleh sel T dapat terjadi karena kemampuan organisme untuk membedakan "non self" dengan "self", sehingga organisme dapat terhindar dari pengaruh atau efek patogen dari antigen yang masuk. Hal ini terjadi karena kemampuan polimorfisme yang tinggi dari komponen permukaan sel presentan dalam mempresentasikan antigen pada proses respon imun¹⁾.

Pada mekanisme ini terjadi interaksi antara sel T dengan sel presentan - antigen.

Sebagai konsekuensinya sel T akan berproliferasi karena adanya interaksi tersebut, diikuti dengan rangkaian proses respon imun. Komponen molekul yang berperan pada interaksi ini terdapat pada permukaan sel presentan, disebut MHC (pada tikus) atau HLA (pada manusia).

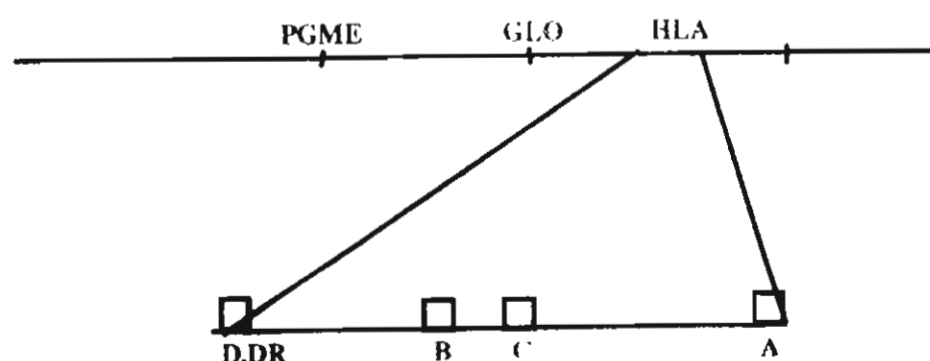
MHC (Major Hystocompatibility Complex) atau HLA (Human Leucocyt Antigen) adalah suatu molekul protein yang terdapat pada hampir semua permukaan sel-sel tubuh suatu organisme. Pengkode genetik dari MHC terletak pada region region dari kromosom. Pemetaan lokasi pengkode genetik MHC atau HLA telah diketahui sejak tahun 1960.

MHC pada tikus diberi kode H-2, terletak pada kromosom 17, terbagi dalam beberapa region, setiap region memproduksi polipeptida dari kelas tertentu. Tercatat 3 kelas MHC ; region K dan D (H-2K dan H-2D) adalah region yang mengkode molekul kelas I, region I(H-2IA, H-2IB, H-2IJ, H-2IE dan H-2IC) adalah region yang mengkode kelas II dan region S (H-2S) region yang mengkode kelas III. (gambar 1)



Gambar 1 : Pemetaan pengkode genetik dari kompleks H-2 pada kromosom 17 (diambil dari Fundamental Immunology. WE Paul, Third ed 1985)

Pada manusia diberi kode HLA terletak pada kromosom 6. Region A,B,C adalah region yang mengkode HLA kelas I (HLA-A, HLA-B, HLA-C); Region D adalah region yang mengkode HLA kelas II, terbagi menjadi 3 region adalah HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR; dan HLA kelas III, adalah gen untuk sistem komplemen, C4 dan C2. (gambar 2)



Gambar 1 : Pemetaan pengkode genetik dari kompleks HLA pada kromosom 6 (diambil dari Fundamental Immunology. WE Paul, Third ed 1985)

Masing-masing kelas MHC mempunyai fungsi yang berbeda. Kelas I terutama berhubungan dengan sel T sitotoksik (CD8+); Kelas II diketahui terlibat pada aktivasi sel T helper (CD4+); kelas III berhubungan dengan sistem komplemen (2).

Sebaran MHC

MHC tersebar pada hampir semua sel-sel tubuh. Pada tikus MHC kelas I (H-2K, H-2D) terdapat pada sel-sel yang berinti, platelet dan sel darah merah²⁾.

Jumlah molekul MHC pada setiap sel sangat banyak; ekspresi dari H-2K dan H-2D, terutama pada sel-sel limfoid. Jumlahnya berkisar antara 10.000 - 100.000 molekul tiap sel³⁾.

MHC kelas I pada manusia (HLA-A, HLA-B, HLA-C) terdapat pada sel-sel yang berinti dan platelet²⁾. Detail dari HLA kelas I pada manusia umumnya sama dengan H-2 kelas I pada tikus³⁾.

MHC kelas II, pada tikus (H-2I) terdapat terutama pada sel B, makrofag³⁾; juga dilaporkan pada sel epitel, sel limfosit T dan sel lain akan tetapi dalam jumlah sedikit²⁾. Pada manusia (HLA-DR) terutama terdapat pada sel B dan makrofag.

Struktur MHC

MHC kelas I

Dengan menganalisa struktur asam amino dari MHC, diketahui bahwa MHC kelas I merupakan rangkaian glycoprotein dengan perkiraan berat molekul 45 KD. Rantai ini merupakan protein rantai berat yang transmembran, dimana 80% dari rangkaian terletak dibagian luar membran dan sisanya terletak pada membran dan didalam sel. Bagian luar membran terbagi menjadi 3 globus, alfa-1, alfa-2 dan alfa-3, masing-masing globus mempunyai kurang lebih 90 asam amino. Tiga globus ini berikatan nonkovalen dengan rantai glycoprotein yang lebih ringan (beta 2 microglobulin) dengan perkiraan berat molekul 12 KD³⁾.

Bagian membran sel merupakan 25 residu tidak bermuatan membentuk formasi helix yang menembus dinding sel, bagian yang menembus ini adalah 5 kelompok asam amino serine dan lysine yang bermuatan positif dan menempel pada bagian dalam membran yang bermuatan negatif. Bagian ini hidrofobik, membentuk ikatan ion positif dan negatif yang sangat kuat, diduga merupakan fondasi ikatan MHC dengan sel.

Bagian intra seluler merupakan segmen yang hidrofilik terletak didalam sel pada sitoplasma. Dua

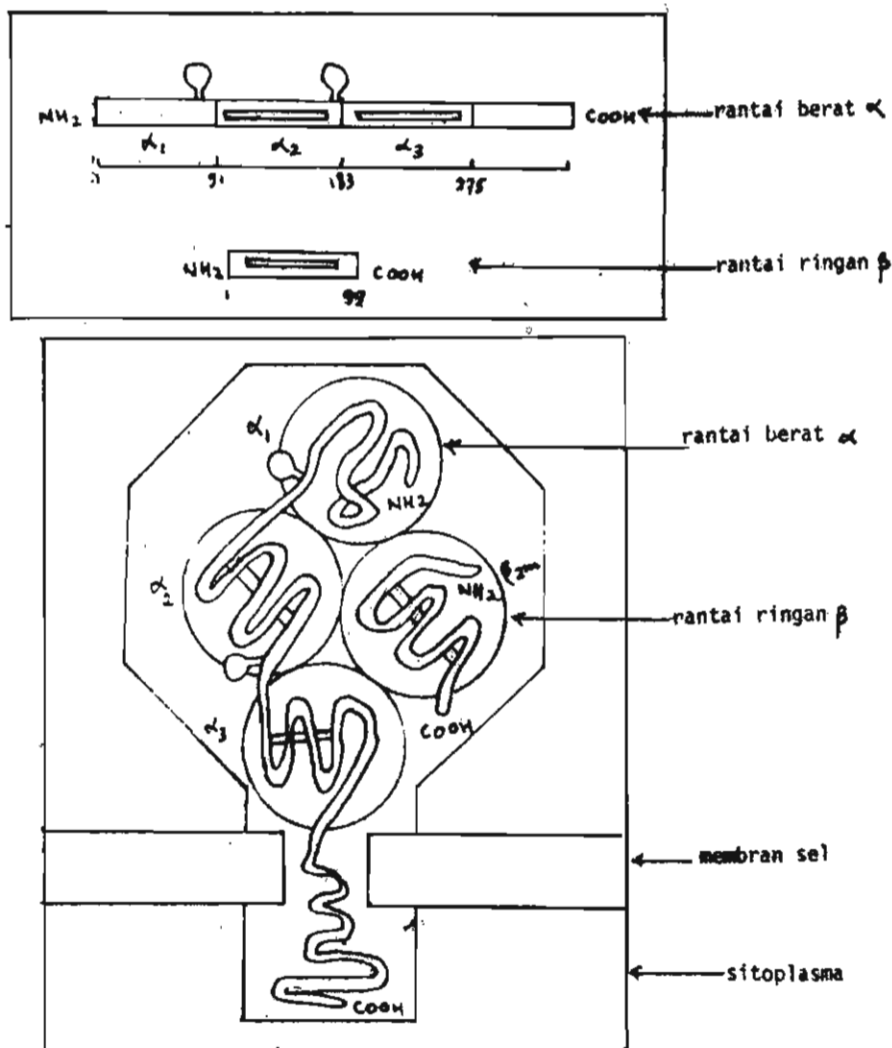
ujung rantai berat adalah NH₂ dan COOH²⁾.

Globus alfa-1 dan alfa-2 membentuk suatu celah yang sangat polimorfik, merupakan tempat menempelnya antigen, karena sifatnya polimorfik, hal ini memungkinkan berbagai macam bentuk peptida dapat terikat pada celah ini²⁾.

Karena sangat polimorfik dan mempunyai variasi yang besar, diduga bagian ini merupakan bagian yang menentukan spesifitas diantara allele.

Rantai ringan merupakan bagian yang konstan dan mempunyai sikuen yang homolog dengan sikuen bagian konstan (constan region) dari Immunoglobulin²⁾. Berfungsi mempertahankan bentuk dan struktur dari molekul, sehingga bagian ini merupakan bagian yang homolog diantara allele³⁾.

Seperti halnya rantai berat, rantai ringan pada kedua ujungnya diakhiri dengan NH₂ dan COOH. Dalam mempertahankan stabilitas bentuk dan struktur molekul rantai ringan diperkirakan erat hubungannya dengan globus alfa-3, dan berperan pada saat ekspresi antigen²⁾. (gambar 3)

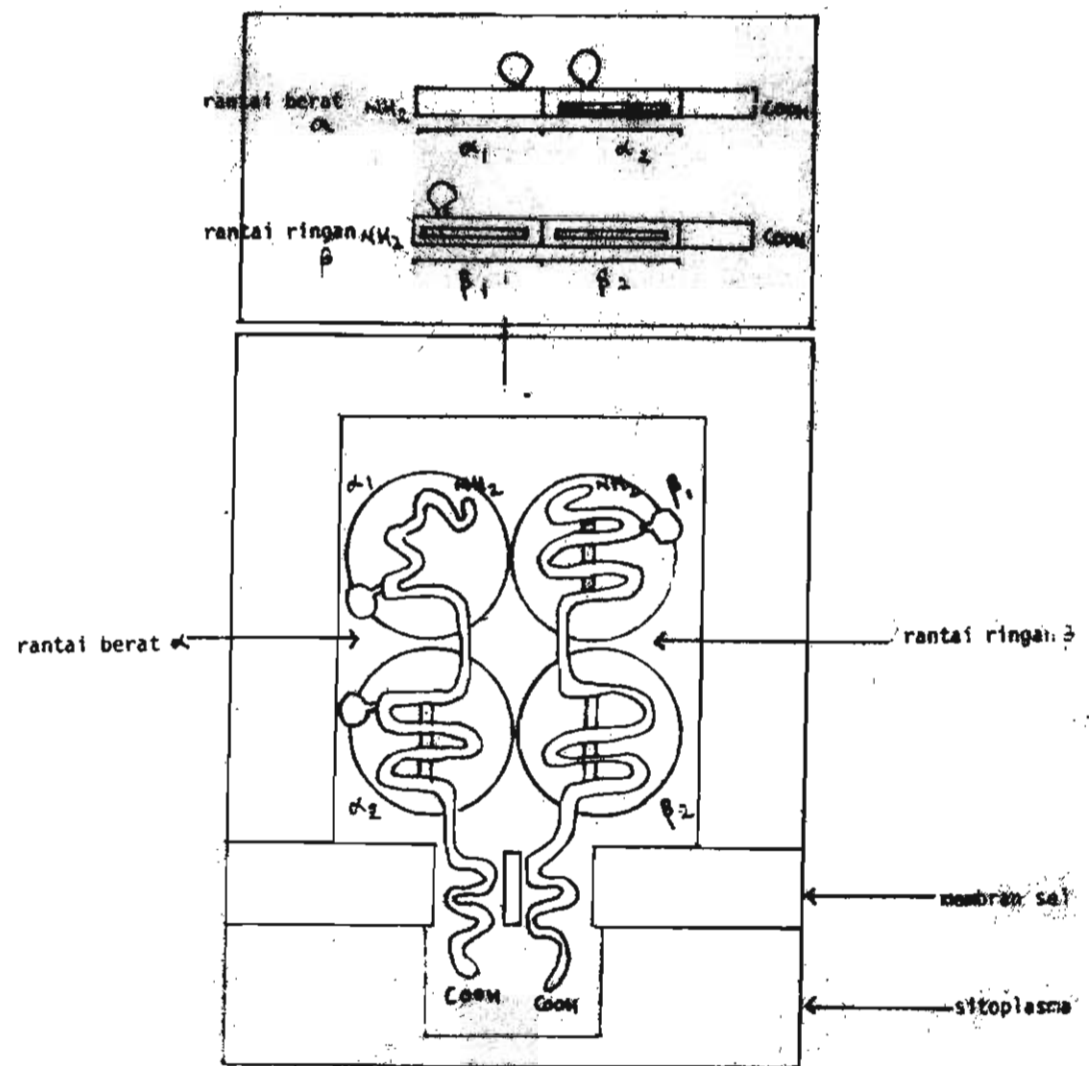


Gambar 3 : Struktur molekul MHC kelas I
(Advanced Immunology, 2nd ed. 1991)

MHC kelas II

MHC kelas II terdiri dari 2 rantai, rantai berat alfa (heavy alfa chain), dengan perkiraan berat molekul 35 KD. dan rantai ringan beta (light beta chain), dengan perkiraan berat molekul 28 KD. Pada kedua ujungnya diakhiri dengan NH₂ dan COOH.

Tiap rantai terbagi 4 segmen, 2 globus ekstra seluler, alfa-1, alfa-2 dan beta-1, beta-2; segmen pendek transmembran yang hidrofobik dan segmen pendek sitoplasmik yang hidrofilik. Seperti halnya MHC I, fondasi ikatan terdapat pada transmembran dimana segmen pendek MHC menembus dinding sel. Globus alfa-1 dan alfa-2 membentuk suatu celah yang polimorfik merupakan tempat dimana antigen terikat, kemampuan celah ini lebih terbatas dibandingkan MHC kelas I²⁾. Tetapi kemampuan rantai beta lebih luas/banyak, hal ini mengindikasikan bahwa spesifitas dari MHC II didominasi oleh rantai beta³⁾. (gambar 4)



Gambar 4 : Struktur molekul MHC kelas II
(Advanced Immunology, 2nd ed. 1991)

Fungsi

Fungsi MHC I yang telah dipelajari diantaranya adalah : reaksi penolakan jaringan, stimulasi produksi antibodi, prosesing dalam interaksi antigen dengan sel limfosit T.

MHC II diperlukan terutama untuk prosesing antigen sebelum antigen berinteraksi dengan sel limfosit T, sel limfosit B dan makrofag.

Pada saat presentasi antigen terjadi, antigen menempel pada MHC II yang ada pada permukaan sel presentan (makrofag).

Sel T mengenal antigen melalui MHC II, kemudian akan diikuti dengan proses proliferasi. Sel T akan membentuk koloni yang hanya mengenal antigen yang sama. Jadi dalam hal ini MHC II terlibat pada proses presentasi antigen.

Mekanisme Ikatan MHC dan Antigen

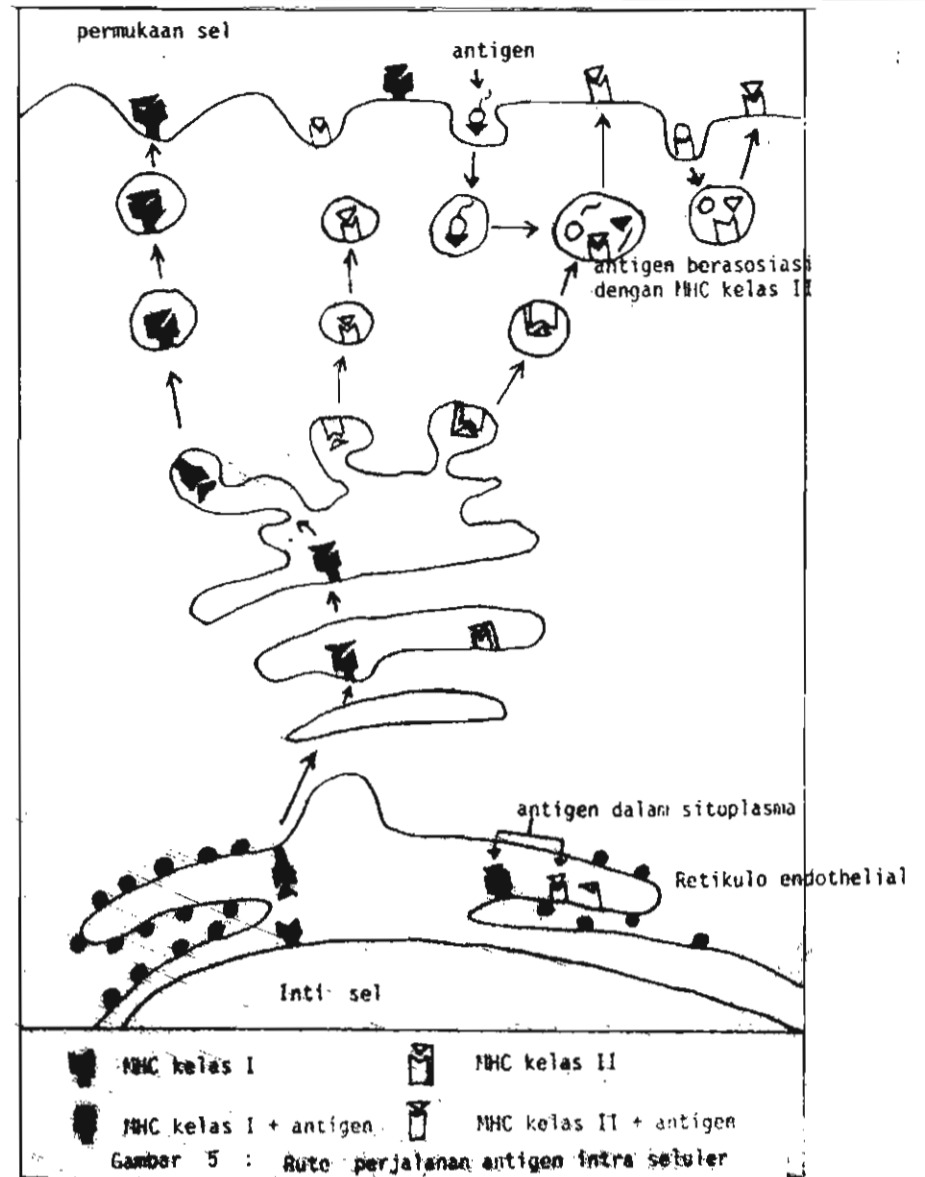
Dalam proses presentasi antigen pada sel T, didahului dengan proses ikatan MHC-antigen. Antigen akan terikat pada celah yang terdapat pada molekul MHC di permukaan sel. Telah terpolah bahwa sel T CD4+ akan berasosiasi dengan MHC II, dan sel T CD8+ akan berasosiasi dengan MHC I. Pola ini berkembang bersama dengan proses pematangan sejak sel T masih dalam tahap perkembangannya didalam thimus (2).

Proses Ikatan Antigen dengan MHC I:

Dalam proses interaksi dengan antigen, proses ikatan MHC-antigen didahului dengan proses penghancuran (degradasi) dari antigen dan MHC sendiri. Hal ini sangat diperlukan, karena pada proses ini epitop yang mempunyai potensi untuk berinteraksi dengan MHC akan terbuka. Sedangkan di pihak MHC, setelah mengalami degradasi akan mengalami sintesa kembali (resintesa), dengan bentuk yang sesuai dengan epitop dari peptida hasil pecahan antigen.

Proses pemecahan (degradasi) MHC terjadi didalam sitoplasma kemudian masuk kedalam retikulo endothelial (RE), atau degradasi dapat terjadi didalam RE. Resintesa terjadi didalam RE sesuai dengan bentuk epitop antigen. Dalam proses ini melibatkan sangat banyak enzim.

Setelah terjadi bentuk kompleks MHC-peptida, peptida akan dibawa kepermukaan sel untuk dipresentasikan kepada sel limfosit T⁵⁾ (gambar 5).



Proses Ikatan Antigen dengan MHC II:

Untuk proses ikatan antigen dengan MHC II diperlukan rantai invariant non polimorfik yang disimbolkan (Ii).

Setelah MHC II berada didalam RE, MHC II akan mengalami degradasi dan resintesa, dan akan berasosiasi dengan Ii. Kompleks ini kemudian masuk kedalam aparatus golgi, dan akan memasuki vakuola yang sudah berisi peptida hasil pemecahan antigen. Kompleks MHC II-Ii berdisosiasi, MHC II akan berikatan dengan peptida untuk dipresentasikan ke permukaan sel. Sedangkan Ii akan mengalami degradasi. Pada proses ini fungsi dari Ii masih belum jelas⁵⁾ (gambar 5).

Peran Gen Ir dalam Respon Imun:

Dikatakan bahwa, suatu individu atau populasi bila mendapat suatu tekanan tertentu dalam waktu lama maka salah satu gen dari suatu variasi allele sifat polimorfismenya akan bereksistensi. Tekanan tersebut dapat berupa keadaan infeksi tertentu infeksi parasit atau adanya tumor. Kepekaan terhadap suatu penyakit dikontrol oleh gen Ir dari region I dari kompleks H-2 pada tikus dan analog dengan MHC kelas II pada mamalia

lain. Gen Ir adalah gen yang mengatur individu dapat tahan atau peka terhadap suatu penyakit. Pada dasarnya gen Ir mengontrol respon imun terhadap antigen-antigen yang bersifat sederhana. Misalnya antigen dalam bentuk polimer asam amino, protein murni dan alloantigen, hal ini disebabkan karena antigen tersebut mempunyai struktur sederhana dan antigenik site yang terbatas. Respon imun yang terjadi terutama melibatkan sel T yang berkembang dalam thimus (thimus dependen). Untuk antigen dengan struktur dan antigenik site yang kompleks, gen Ir tidak mutlak berperan; respon imun yang terjadi melibatkan lebih banyak sel: sel B, sel Th2 spesifik dan sel asesori lain yang non thimus dependen.

Bila respon imun yang terjadi terhadap sesuatu yang patogen terlalu lemah, hal ini dapat menyebabkan sakit. Sebaliknya bila respon imun yang terjadi terlalu kuat dapat menyebabkan reaksi peradangan yang berlebihan, hal ini dapat menyebabkan inkoordinasi fungsi organ tertentu seperti bila terjadi pada jaringan otak atau dapat mempengaruhi denyut jantung, atau dapat juga terjadi reaksi autoimun³⁾.

Hubungan MHC dengan Penyakit:

Penilaian hubungan suatu penyakit dengan HLA dinyatakan dalam RR (relative risk). Yaitu nilai yang menyatakan peluang seseorang yang memiliki HLA tertentu untuk mengidap suatu penyakit tertentu dibandingkan dengan orang lain yang tidak memiliki HLA tersebut. Rumusnya adalah sebagai berikut :

$$RR = \frac{p+ \times c-}{p- \times c+}$$

- p+ = jumlah penderita yang memiliki HLA tertentu
 c- = jumlah kelola yang tidak memiliki HLA tertentu
 p- = jumlah penderita yang tidak memiliki HLA tertentu
 c+ = jumlah kelola yang memiliki HLA tertentu

Semakin tinggi nilai RR, makin sering HLA tertentu ditemukan dan makin nyata asosiasi antara HLA tersebut dengan kejadian suatu penyakit⁴⁾.

Di bawah ini adalah daftar penyakit yang dapat diasosiasikan dengan HLA.

Beberapa penyakit diasosiasikan dengan HLA

Nama penyakit	Berasosiasi dgn HLA	nilai RR
Malformasi jantung kongenital	A2	4,9
Hemokromatosis Idiopatik	A3	9,3
Pemfigus	A10	2,8
Penyakit Bechet	B5	7,4
Miastenia-gravis	B8	4,4
Lupus sistemik	B8	2,1
Penyakit celiac	B8	8,9
Alveolitis fibrosa kriptogenik	B12	9,4
Ankilosing spondilitis	B27	90,1
Sindroma Reiter	B27	35,9
Artritis yersinia	B27	17,6
Artritis rematoid juvenil	B27	4,5
Tiroiditis subakut	BW35	16,8
Psoriasis	CW6	3,6
Penyakit celiac	DW3(DRw3)	73,0
Dermatitis herpetiformis	DW3(DRw3)	13,0
Penyakit Addison	DW3(DRw3)	8,8
Diabetes juvenil-onset	DW3(DRw3)	3,8
Artritis rematoid	DW3(DRw4)	3,9

Sumber dari Fundamental Immunology(Raven Press 1985, hal 342.)

Memanfaatkan MHC dalam Respon Imun.

Peptida peptida yang beredar didalam tubuh kita sangat banyak. Mereka akan berkompetisi untuk menempel pada reseptor di permukaan sel. Bahkan peneliti lain menunjukkan bahwa dalam mengikat peptida, MHC I dan MHC II dapat saling bertumpang tindih meskipun tidak total ; tergantung dari potensi peptida tersebut⁵⁾, semakin panjang rantai asam amino dari peptida, potensinya semakin besar²⁾.

Dalam memanfaatkan sifat-sifat tersebut di atas, para peneliti telah melakukan berbagai penelitian, untuk mengatur kemungkinan-kemungkinan yang terjadi dalam respon imun.

Vaksinasi tikus dengan lisosim telur ayam bersama-sama dengan lisosim peptida dari murin; tidak akan terbentuk antibodi yang diharapkan⁶⁾. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun peptida murin tidak bersifat imunogenik terhadap tikus akan tetapi dapat memblokir respon imun tikus terhadap lisosim telur ayam. Hal ini menunjukkan bahwa peptida dari murin dapat berkompetisi dengan peptida telur ayam untuk berinteraksi dengan MHC sehingga tidak terbentuk respon imun.

Manfaat ini juga dapat dipakai untuk mencegah reaksi alergi seperti yang dilakukan oleh Teitelbaum dkk., dia menunjukkan bahwa bila terhadap tikus-tikus yang alergi terhadap protein *myelin* diberikan peptida

yang kopolimer dengan protein tersebut. Hal ini dapat mencegah terjadinya reaksi alergi apabila tikus-tikus dirangsang oleh protein tersebut. Ini menunjukkan bahwa respon sel T tidak terjadi karena telah diblokir oleh peptida-peptida kopolimernya⁷⁾.

Clayton dkk. berhasil membuat tikus neonatal toleran (tahan) terhadap stimulasi protein *myelin* dan toleran terhadap percobaan alergi dengan ensepalomielitis⁸⁾.

Kesimpulan

1. MHC merupakan sistim genetik yang berperan penting dalam pengenalan antigen, dan rangkaian respon imun.
2. Dengan mengetahui MHC/ HLA orang-orang tertentu dapat dipakai untuk memperkirakan risiko seseorang mendapatkan penyakit yang bersifat hereditas atau kelainan imunologik.
3. Dengan mempelajari MHC/HLA seseorang dapat diambil manfaat yang menguntungkan; seperti halnya dalam pencegahan reaksi alergi.

Daftar Pustaka

1. Ivan R, Jonathan B, David M. (1989). *Immunology*. Second Ed. Publishing by Gower Medical 1989.
2. David M, Brian C, Anne C, Michael O, (1991). *Advanced Immunology*. second edition, Copyright 1991 by Gower Medical Publishing, England.
3. William E Paul, (1985). *Fundamental Immunology*. third edition 1985, Raven press, New York.
4. S. Moeslichan Mz., (1994). *Mengenai Antigen HLA*. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM 1994.
5. Altman DM and Trowsdale J (1989). *Major histocompatibility complex structure and function*. Current Opinion in Immunology, 2 : 93-98.
6. Eckels DD, Gorski J, Rothbard J, Lamb J.R (1988) *Peptide-mediated modulation of T-cell allorecognition*. Proc Natl Acad Sci USA, 85: 21: 8191-8195.
7. Teitelbaum D, Aharoni R, Arnon R, Sela M (1988) : *Specific inhibition of the T cell response to myelin basic protein by the synthetic copolymer cop 1*. Proc Natl Acad Sci USA, 85: 9724-9728.
8. Clayton JP, Gammon GM, Ando DG, Kono DH, Hood L, Sercarz EE. (1989). *Peptide-specific prevention of experimental allergic encephalomyelitis*. Neonatal tolerance induce to the dominant T cell determinant of myelin basic protein. J Exp Med, 169: 1681-1691.

PERILAKU

Sambungan dari hal40

Lebih-lebih untuk penyakit-penyakit yang perjalanan penyakitnya singkat dan perlu segera memerlukan pertolongan medis. Sebaliknya penggunaan ramuan-ramuan tradisional yang telah banyak dilakukan masyarakat dan telah diketahui 'manjur' dalam mengobati penyakit dapat terus dikembangkan.

Untuk itu dalam pengembangan program kesehatan di Kampung Naga harus melibatkan tokoh adat setempat seperti 'tukang nyampe'.

Daftar Pustaka

1. Musadad, Anwar; Soeharsono Soemantri, Agustina Lubis, Kusnindar (1994). *Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan Pada Balita dan Faktor-faktor Yang Berpengaruh*. Makalah dipresentasikan pada Seminar Hasil Analisis Lanjut SKRT/Susenas 1992, Jakarta 4 Maret.
2. Andersen, R.M (1980). *A Behavioral Model of Health Service Use*. In Behavioral Model of Family Use of Health Services, Research Series 25, The University of Chicago.
3. Budiarto, Wasis (1992). *Pola Perilaku Masyarakat Dalam Pencarian Pengobatan di Puskesmas*. Medika No.7 Th.18, Juli .
4. Ministry of Health (1989). *Utilization of Some Districts Hospital and Health Centers in Indonesia*. Health Economic and Health Policy Unit Publication Series No.1, January.
5. Moleong, J Lexy (1993). *Metodologi Penelitian Kualitatif*, PT Remaja Rosdakarya, Bandung.