

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Spondiloarthritis aksial (axSpA) adalah sekelompok penyakit arthritis inflamasi kronis dengan manifestasi utama arthritis sendi aksial. *Ankilosing Spondylitis* (AS) merupakan prototipe dari *Spondiloarthritis aksial* (axSpA). Peran HLA-B27 dalam patogenesis AS belum sepenuhnya jelas karena pada dekade terakhir muncul berbagai teori peran gen lain yang terkait dengan pathogenesis AS. *Genetic Wide Association Studies* (GWAS) menyebutkan gen non MHC yaitu gen *Endoplasmic Retikulum Amino Peptidase1* (ERAP1) berperan terhadap terjadinya AS (Reveille, 2012; Stoolwijk, 2012). Ligan MHC-I diproses secara endogen oleh *aminopeptidase* untuk disajikan sebagai peptida. Gen ERAP 1 berfungsi mengatur aktivitas enzim *aminopeptidase* saat proses pemotongan peptida antigen sebelum dipresentasikan ke MHC. *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) pada gen ERAP 1 mempengaruhi proses pengolahan peptida yang memicu aktivasi MHC-I dalam sinyal intraseluler. Enzim ERAP1 memotong peptida menjadi ukuran yang tepat untuk dipresentasikan pada HLA B27. Adanya SNP menyebabkan perubahan alel yang berhubungan dengan aktivitas enzim. Beberapa penelitian menyebutkan polimorfisme gen ERAP1 dengan hasil yang berbeda pada berbagai populasi (Evans, 2011; Florence, 2014).

Hubungan SNP gen ERAP1 dengan AS sedang diteliti pada berbagai populasi (Sarah, 2013). Data GWAS menunjukkan lokus yang berhubungan

dengan AS kurang lebih berjumlah 40, beberapa lokus diantaranya adalah rs3734016, rs26653, rs27895, rs2287987, rs27434, rs30187, rs10050860, rs17482078, rs27044, rs1065407, rs27980, rs7711564 and rs27037, SNP pada lokus tersebut menjadi marker genetik pada Ankilosing Spondylitis. *Non-synonymous substitutions* pada wilayah koding ERAP1 yang berpengaruh terhadap aktivitas enzim adalah delapan SNP berikut yaitu SNP rs3734016, rs26653, rs27895, rs2287987, rs30187, rs10050860, rs17482078 dan rs27044 (Lin, 2012; Zvyagin, 2010).

The Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC) mendapatkan 2 *haplotype* gen ERAP1 yang berhubungan dengan AS yaitu rs 30187 dan rs 10050860. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa SNP gen ERAP1 bersifat polimorfis, sehingga kombinasi berbagai SNP akan memberikan klinis yang berbeda dibanding kontrol. Sel dendrit pasien AS menunjukkan ekspresi protein ERAP1 yang meningkat namun tidak paralel dengan ekspresi MHC di permukaan sel (Emma, 2018; Taurog, 2016; Mohammadi, 2018) meneliti populasi AS di Iran dan mendapatkan hubungan polimorfisme gen ERAP1 pada rs30187, rs27434, dan rs13167972 dengan peningkatan resiko AS. Lee dan Song, (2016) menunjukkan pada populasi Eropa didapatkan polimorfisme gen ERAP1 pada rs27044, rs17482078, rs10050860, rs30187, dan rs2287987 berhubungan dengan resiko terjadinya AS (Lee and Song, 2016). Wang (2015) melaporkan meta analisis pada populasi Asia Timur dan mendapatkan tidak ada perbedaan antara resiko terjadinya AS pada rs27044 and rs27434, namun didapatkan

hubungan yang bermakna kerentanan menjadi AS pada polimorfisme gen ERAP1 rs30187 dan rs27037 (Wang, 2015).

Hipotesis *Arthritogenic peptide* yang mendukung peran gen ERAP1 terhadap HLA-B27 adalah fungsi ERAP1 dalam memotong dan mengatur urutan peptida antigen yang akan di presentasikan oleh HLA-B27. Hipotesis HLA-B27 *misfolding* menyebutkan jika pengaturan peptida tidak tepat hal ini menyebabkan terjadinya *misfolding* dan pembentukan HLA-B27 *homodimer Free Heavy Chain* (FHC) pada permukaan sel. Kedua hipotesis ini menjadi dasar terjadinya proses autoinflamasi melalui sel T CD8 dan sel T CD4 yang mengaktifkan sitokin proinflamasi (Kenna, 2015; Alejandro, 2018). Fungsi lain gen ERAP1 adalah pembelahan reseptor sitokin TNFR, IL-1R dan IL-6R di permukaan sel, namun masih dalam tahap penelitian. Beberapa studi rekayasa enzim ERAP1 menunjukkan hambatan aktivitas enzim ERAP1 dapat menjadi pilihan terapi AS di masa yang akan datang (Kenna, 2015).

AxSpA adalah penyakit autoimun autoinflamasi dengan penyimpangan jalur sitokin inflamasi. Respon sel T CD8 terhadap peptida antigen melalui presentasi MHC kelas 1 akan merangsang sel *innate* imun mensekresi IL-23 yang memicu Th17 untuk memproduksi IL-17A, IFN- γ , IL-22, IL-6 dan TNF. Sitokin IL-23 mengendalikan ekspresi IL-17 dan IL-22. Bentuk FHC HLA-B27 akan memicu inflamasi melalui sel TCD4. Terapi utama axSpA saat ini dengan menghambat TNF- α dan IL-17 sebagai sitokin utama yang berperan pada *entesitis, sinovitis, arthritis, osteitis, osteoporosis* dan manifestasi *ekstra artikuler*. Hambatan IL-23 pada axSpA melalui jalur IL-23/IL-17 pada sel dendrit model

hewan telah dipelajari secara rinci (Serwold, 2002; Wang X, 2009; Jethwa H, 2016).

Aktivitas penyakit axSpA secara klinis dinilai dengan skor. Skor ASDAS dapat digunakan sebagai skor tunggal dengan validitas yang lebih baik, meningkatkan kepekaan terhadap perubahan aktivitas penyakit. ASDAS menggabungkan 7 variabel *domain* yaitu nyeri, inflamasi, fungsional, nilai CRP atau LED, status pasien keseluruhan, tanda klinis *perifer* dan kelelahan. Penilaian lain untuk menggambarkan tingkat inflamasi adalah dengan melihat gambaran radiologi *scoring modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS) untuk menilai proses erosi, sklerosis dan sindesmofit. Studi tentang mSASSS mendapatkan hasil setara dengan baku emas *Magnetik Resonance Imaging* (MRI) yaitu 52% dan 84% (Creemers, 2005).

Berdasarkan dengan masalah diatas, maka kami ingin meneliti pengaruh SNP gen ERAP1 pada populasi AxSpA terhadap aktivitas penyakit yang diukur dengan ASDAS LED dan skoring mSASS. Kami juga ingin melihat peran gen ERAP1 terhadap proses inflamasi melalui perubahan kadar enzim ERAP1, IL-17 dan IL-23 dengan induksi lipopolisakarida (LPS) dan *Interferon γ* (*IFN- γ*).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan SNP gen ERAP1 pada pasien AxSpa terhadap aktivitas penyakit yang diukur ASDAS LED ?
2. Apakah terdapat hubungan SNP gen ERAP1 pada pasien AxSpa terhadap keparahan radiologi dengan skor mSASSS?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar enzim ERAP1 pada SNP gen ERAP1 setelah induksi LPS dan IFN γ ?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar kadar IL-17 pada SNP gen ERAP1 setelah induksi LPS dan IFN γ ?
5. Apakah terdapat perbedaan kadar IL- 23 pada SNP gen ERAP1 setelah induksi LPS dan IFN γ ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan SNP gen ERAP1 terhadap aktivitas penyakit dengan ASDAS LED dan skor mSASSS serta mekanisme SNP gen ERAP1 terhadap proses inflamasi melalui perubahan kadar ERAP1, IL-17 dan IL- 23 pada pasien AxSpA di Instalasi Rawat Jalan Reumatologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis karakteristik subjek penelitian
2. Menganalisis hubungan SNP gen ERAP1 terhadap ASDAS LED dan skor mSASSS
3. Menganalisis perbedaan SNP gen ERAP1 dan ERAP1 dengan perlakuan induksi LPS dan IFN γ

4. Menganalisis perbedaan SNP gen ERAP1 dan IL-17 dengan perlakuan induksi LPS dan IFN γ
5. Menganalisis perbedaan SNP gen ERAP1 dan IL-23 dengan perlakuan induksi LPS dan IFN γ
6. Menganalisis hubungan antara variabel SNP gen ERAP1 dengan ASDAS LED dan mSASSS melalui IL-17, IL-23 dan ERAP1 dengan analisis jalur

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Mengetahui pengaruh mutasi genetik terhadap mekanisme penyakit yang berhubungan dengan aktivitas penyakit

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan sumbangan data dasar genetika pada kelompok pasien *Spondiloarthritis Aksial* yang diharapkan berguna dalam penatalaksanaan.
2. Data penelitian dapat menjadi data dasar dalam uji coba pengobatan AS yang suatu saat dapat menggunakan penghambatan jalur kerja enzim ERAP1.
3. Data penelitian dapat menjadi data tambahan tentang aktivitas penyakit melalui aksis IL-17/ IL-23 yang berguna dalam penatalaksanaan penyakit.