

# Genetik Molekuler Toll Like Receptor-2 sebagai Kandidat Prediktor Prognosis Infeksi M. Leprae

*by* Eduardus Bimo Aksono

---

**Submission date:** 21-Jun-2021 02:36PM (UTC+0800)

**Submission ID:** 1609930660

**File name:** Buku-Biologi\_Molekular\_Penyakit\_Menular.pdf (3.07M)

**Word count:** 2129

**Character count:** 14563

# Genetik Molekuler *Toll Like Receptor-2* sebagai Kandidat Prediktor Prognosis Infeksi *M. Leprae*

Bimo Aksono

Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga

## PENDAHULUAN

Meksipun program pemberantasan lepra di Jawa Timur telah berjalan lebih dari 10 tahun akan tetapi kasus lepra baru tetap tinggi.<sup>1</sup> Menurut Depkes<sup>2</sup> bahwa Provinsi Jawa Timur merupakan salah satu daerah endemis lepra di Indonesia.

Di sisi lain perkembangan penyakit lepra sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: faktor genetik hospes/inang (*host*), status nutrisi, vaksinasi atau terapi lain serta paparan dari kuman *M. leprae* atau *mycobacterium* lainnya.<sup>3</sup> Dari sekian faktor tersebut, saat ini faktor genetik dianggap sangat penting dikaji karena ikut memegang peranan penting bagi terjadinya infeksi seperti malaria, tuberkulosis, leprosi, maupun penyakit lainnya.<sup>4,5</sup> Sebagai contoh, penelitian pada populasi penderita lepra di daerah India menunjukkan adanya peranan kromosom 10 dan 20 berkaitan dengan kepekaan terhadap infeksi lepra,<sup>6,7</sup> demikian juga pada populasi penderita lepra di Vietnam menunjukkan bahwa di samping kromosom 10 dan 20 juga ada kromosom 6 yang sangat penting pada infeksi lepra.<sup>8</sup> Adapun gen *PARK2* dan *PACRG* juga telah ditemukan pada populasi penderita lepra di Brazilia.<sup>9,10</sup>

Kemampuan mengidentifikasi faktor genetik dari hospes yang memengaruhi ketahanan atau kepekaan individu terhadap infeksi *M. leprae* akan sangat membantu untuk memahami patogenesis dari penyakit lepra tersebut,<sup>11,12</sup> serta untuk kepentingan vaksinasi dan tindakan terapi lainnya.<sup>7</sup> Walaupun memang gen yang memengaruhi ketahanan atau kepekaan terhadap infeksi

*M. leprae* jumlahnya sangat banyak, akan tetapi salah satu kandidat adalah gen TLR-2.<sup>13,14</sup>

## SISTEM PERTAHANAN AWAL (*INNATE IMMUNITY*) DAN *TOLL LIKE RECEPTOR-2*

Dalam sepanjang kehidupan, manusia akan terpapar oleh berbagai jenis mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi yang mematikan. Kemampuan hospes untuk mengenal invasi mikroorganisme patogen lebih dini dan memberikan respons yang sesuai merupakan pengendalian terpenting terhadap infeksi.<sup>15</sup> Oleh karena keterlambatan deteksi terhadap adanya infeksi mikroorganisme patogen ikut berperan menimbulkan infeksi yang lebih berat dan respons yang berlebihan sehingga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan, disfungsi organ dan kematian. Saat ini peranan faktor genetik dalam menentukan kepekaan terhadap infeksi sudah semakin jelas, di mana pada individu tertentu cenderung lebih mudah terinfeksi sedangkan individu yang lain lebih tahan terhadap infeksi mikroorganisme patogen tertentu.<sup>16</sup> Pemahaman yang lebih baik terhadap perjalanan suatu penyakit dapat diperoleh dengan mempelajari respons imun yang ditimbulkan serta gen-gen yang berkaitan dengan kepekaan dan resistensi suatu individu terhadap infeksi patogen.<sup>16</sup>

Aktivitas sistem pertahanan tubuh awal (*innate immunity*) akan meningkat sebagai garis pertahanan awal terhadap invasi mikroorganisme patogen. Pada tahapan ini sistem *innate immunity* berperan

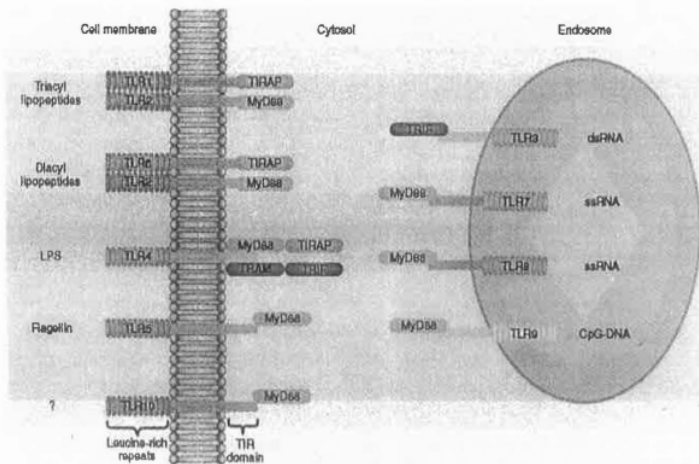
membunuh mikroorganisme patogen, menentukan lokasi infeksi, perkembangan infeksi serta memfasilitasi respons imun adaptif.<sup>17</sup> Pengenalan *innate immunity* terhadap invasi mikroorganisme patogen melibatkan suatu perangkat yang larut (*soluble*) dan sejumlah reseptor membran (*pathogen recognition receptors*) yang mampu mengenal struktur molekuler yang hanya dimiliki oleh mikroorganisme patogen dan tidak dimiliki oleh eukaryota yang lebih tinggi (*nonsel*).<sup>17</sup>

Selama lima tahun terakhir, banyak peneliti telah menunjukkan bahwa deteksi awal adanya invasi mikroorganisme patogen dapat dilakukan oleh *Toll-like receptors* (TLR). TLR merupakan reseptor pengenalan yang terlibat dalam *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) yang dikenal sebagai *pattern recognition molecular* (PRMs). PAMP atau PRMs merupakan sistem pertahanan fagosit dalam mengenal patogen yang sewaktu-waktu terstimulasi untuk merespons sebagai sistem inflamasi.<sup>18</sup>

Saat ini *Toll like receptor* (TLR) dianggap memegang peranan penting pada sistem pertahanan tubuh awal (*innate immunity*) terhadap PAMP atau PRMs dari bakteri, virus, protozoa dan jamur.<sup>18</sup> Kaskade diawali

dari interaksi TLR dengan ligan yang sesuai, kemudian TLR memberikan sinyal kepada makrofag untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dan molekul antimikrobal seperti *nitric oxide* dan *defensin*, maturasi *dendritic cells* (DC) yang kemudian melakukan migrasi ke *lymph nodes* dan terjadi peningkatan ekspresi dari kompleks *antigen-major histocompatibility* dan molekul *costimulatory* (CD80/CD86). Oleh karena itu, sinyal dari TLR tidak saja berperan pada respons *innate immunity* tapi juga berperan sebagai penghubung antara *innate immunity* dengan respons adaptif.<sup>18</sup> Saat ini pada manusia telah diidentifikasi memiliki 10 jenis TLR (TLR-1–TLR-10) dan masing-masing TLR paling sedikit memiliki 1 ligan kecuali TLR-10.

Dari 10 TLR pada manusia yang telah diidentifikasi ternyata TLR-2 dianggap sebagai mediator utama untuk aktivasi makrofag dan pengeluaran senyawa proinflamasi terutama infeksi kuman gram negatif seperti *mycobacterium*, hal ini disebabkan TLR-2 dapat mengenal LPS yang dimiliki kuman tersebut.<sup>20</sup> Bahkan lebih jauh Underhill *et al.*,<sup>21</sup> mengemukakan bahwa adanya mutasi Pro681His pada TLR-2 tikus akan menghambat kemampuan sinyal dari



Gambar 1. Human Toll-like receptor, adaptor dan ligan<sup>19</sup>

TLR-2. Bahkan penelitian terbaru dari Kang *et al.*,<sup>22</sup> melaporkan bahwa mutasi pada domain intraseluler dari TLR-2 (Arg677Trp) berkaitan dengan *leprosy lepromatous* yang merupakan tipe lepra yang paling parah (Gambar 2).

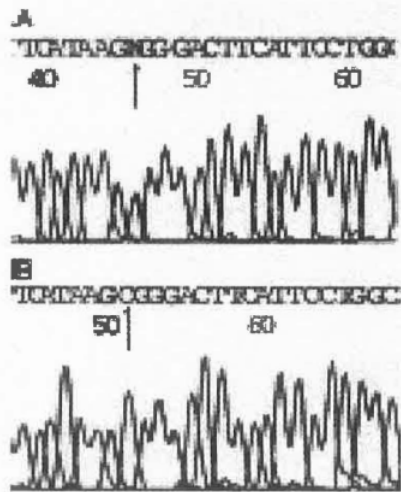
### LIGAN DAN SINYAL TLR-2

Pada manusia, profil ekspresi TLR-2 dalam jaringan dan sel sangat menentukan perannya terhadap sistem pertahanan tubuh. Sebagai contoh, ekspresi TLR-2 sangat tinggi pada beberapa tipe sel yang berkaitan langsung dengan sistem pertahanan akut misalnya pada *hematopoietic system-derived cells* (monosit, makrofag, granulosit dan sel dendrit), kemudian diikuti oleh populasi sel pada limpa dan paru-paru.<sup>23</sup> TLR-2 juga

Meskipun bentuk ekspresi dan ligan spesifik TLR-2 adalah unik, akan tetapi secara umum hampir sama dengan famili TLR yang lain. TLR-2 tersusun atas urutan DNA dengan panjang 2352 basa yang mengkode 784 asam amino. TLR merupakan reseptor transmembran tipe I terdiri atas *extracellular leucine-rich domain* (asam amino 1-588), *single transmembrane domain* (asam amino 589-609), dan *cytoplasmic domain* (asam amino 610-784) yang membentuk *intracellular domain* dari *IL-1 receptor* dan mengandung *conserved region* yang disebut *toll/IL-1 (TIR) homology domain* (643-784). Dimana *extracellular domain* dari TLR-2 memiliki peranan penting untuk mengenal ligan spesifik dari TLR-2.<sup>15</sup> TLR-2 umumnya dalam bentuk homodimer maupun heterodimer terutama dengan TLR-1 dan TLR-6.

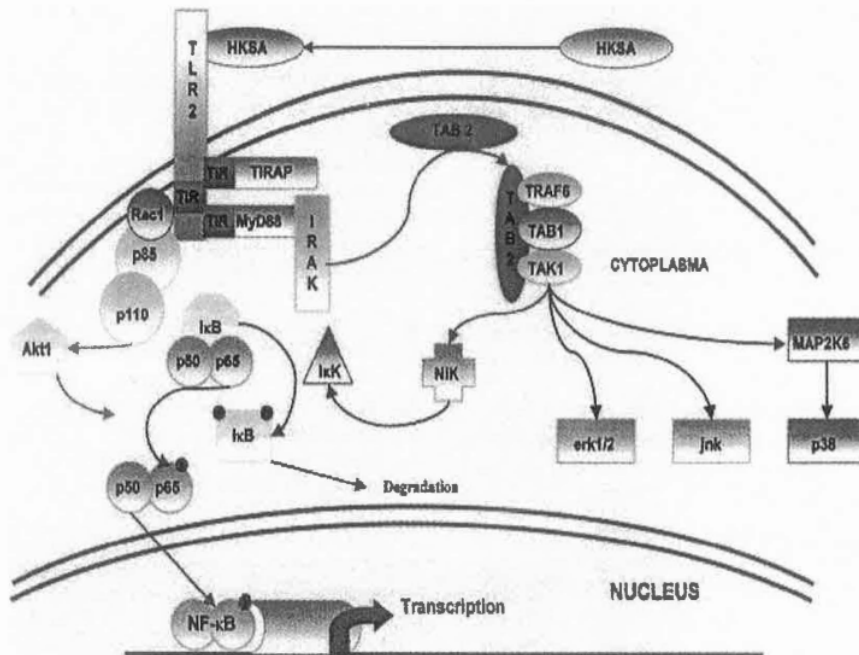
Gambar 1 memperlihatkan jalur sinyal dari TLR-2 yang berperan dalam respons imun terhadap infeksi mikroorganisme patogen. Rangkaian sinyal yang diberikan TLR-2 bersifat tertutup terhadap famili TIR yang lain. Stimulasi TLR-2 oleh kuman gram negatif (*M. leprae*) membutuhkan adaptor MyD88 dan TIRAP membentuk kompleks reseptor. Demikian juga *serine/threonine kinases IL-1 receptor-associated kinase (IRAK)-1* dan *IRAK-4* diperlukan untuk diaktifkan dan berinteraksi dengan molekul dibawahnya yaitu TRAF-6 yang merupakan adaptor protein lain. TRAF-6 akan merangsang aktivasi dari TAK-1 dan MKK-6 dan selanjutnya akan mengaktifasi faktor transkripsi, yaitu NF- $\kappa$ B, Jun N-terminal kinase (JNK), ERK, dan P38 kinase. *TIR domain* mengandung MyD88 dan TIRAP yang berhubungan dengan *TIR domain* dari TLR-2 yang penting untuk PGN menginduksi NF- $\kappa$ B and aktivasi MAPK.

Meskipun sinyal sel yang berkaitan dengan TLR-2 dan TLR-4 dilaporkan sama, akan tetapi banyak studi menunjukkan perbedaan terutama peranan TRIF pada sinyal yang diberikan TLR-4 sedangkan pada TLR-2 tidak ada, selain itu eksistensi dari transaktivasi



**Gambar 2.** Hasil sekuensing gen TLR-2. A. Heterozygote (Wild type/Mutation) genotype; B. Homozygote (Wild Type/Wild Type) genotype<sup>13</sup>

terdapat pada sel B dan T yang berperan terhadap respons adaptif serta beberapa sel lain seperti sel endotelium intestinal, sel adiposit dan sel mioisit jantung.<sup>15</sup>



Gambar 3. Jalur sinyal Toll-like receptor-2<sup>16</sup>

*NF-κB* diperlihatkan pada TLR-2 sedangkan pada TLR-4 tidak ada. Oleh karena itu, sinyal yang diberikan melalui TLR-2 melibatkan *tyrosine phosphorylation* dan kaskade dari *GTPase Rac1*, *P13-K*, and *Akt* sebelum aktivasi *NF-κB* dan induksi dari respons inflamasi. Penghambatan *P13-K* tidak akan menghambat *NF-κB nuclear translocation* tetapi mencegah terjadinya fosforilasi dari subunit *p65* dari *NF-κB* yang dibutuhkan untuk aktivitas transkripsi yang optimal. Saat ini telah diketahui bahwa penghambatan *P13-K* dapat menghambat aktivitas *p38* dan *ERK 1/2* sebelum *PGN* menstimulasi TLR-2 dalam neutrofil.<sup>24</sup> Oleh karena itu, *Akt* memiliki peranan penting dalam merangsang TLR-2 untuk menghasilkan sitokin dan kemokin. Hal ini disebabkan TLR-1, TLR-2 dan TLR-6 mengandung *consensus*

*binding motif* (YXXM) untuk subunit *p85 P13-K*. Oleh karena itu, diperkirakan *P13-K* berperan mengendalikan sinyal TLR-2 secara langsung atau tidak langsung berinteraksi dengan aktivasi TLR-1 dan TLR-6.<sup>25</sup>

#### ORGANISASI GEN TLR-2 DAN POLIMORFISME PADA MANUSIA

Fakta menunjukkan bahwa *mice* yang memiliki ekspresi TLR-2 rendah dipengaruhi oleh gen polimorfisme sehingga menjadi sangat peka terhadap infeksi. Proyek genom pada manusia telah menunjukkan adanya beberapa variasi alel pada gen yang berkaitan dengan *innate immunity*, termasuk TLR-2 antarindividu sehingga kemampuan respons antarindividu terhadap infeksi mikroorganisme patogen juga berbeda.

Meskipun informasi tentang variasi alel pada gen TLR-2 masih sangat terbatas, akan tetapi telah diketahui bahwa TLR-2 memiliki 89 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), yaitu 26 SNP terletak pada *5'-untranslated region*, 17 SNP pada *3'-untranslated region*, 29 SNP pada daerah intron dan 17 SNP pada ekson III dari gen TLR-2.<sup>15</sup>

Gen TLR-2 pada manusia terletak pada kromosom 4q32 dan terdiri atas 3 ekson, yaitu: ekson I dan ekson II merupakan *non coding region*, sedangkan ekson III merupakan *open reading frame* (ORF) *region*. Secara umum *5'-untranslated region* pada gen TLR-2 berperan sebagai promoter yang kuat dan mengandung polimorfik pengulangan GT yang tinggi, bervariasi antar 12 sampai 28 basa nukleotida. Distribusi alel (jumlah pengulangan GT) berbeda antar-ras Afrika Amerika dengan Amerika berkulit putih dan antar-ras Afrika Amerika dan ras Korea sedangkan antar-ras Korea dan Amerika berkulit putih tidak berbeda nyata. Saat ini, telah dilaporkan di populasi orang Jepang bahwa insersi-delesi (mutasi) yang terjadi pada *5'-untranslated region* dari gen polimorfisme TLR-2 berkaitan dengan aktivitas transkripsi, pada delesi mengakibatkan aktivitas transkripsi yang lebih rendah dibandingkan pada insersi.<sup>16</sup>

Pada ras Asia dan Afrika, terjadi mutasi pada SNP *nonsynonymous* yaitu C→T pada nukleotida 2029 dari *start codon* pada gen TLR-2 yang mengakibatkan terjadinya perubahan susunan asam amino arginin menjadi triptofan pada posisi 677 (Arg677Trp). Keadaan ini menyebabkan adanya hambatan terhadap produksi dan aktivasi *NF-κB* dan juga *IL-12* sehingga menjadi peka terutama pada infeksi *M. leprae* dan *M.tbc*. Padahal *IL-2* sangat dibutuhkan untuk mengaktivasi *IFN-γ* dan menginduksi respons sel Th1 yang sangat penting pada *cell mediated-immunity* untuk membunuh mikroorganisme patogen dalam sel makrofag. Bukan hal yang mengejutkan bahwa mutasi yang terjadi berkaitan dengan *lepromatous leprosy* pada populasi orang Korea, demikian juga

kepekaan terhadap tuberkulosis pada populasi orang Tunisia. Dari hasil penelitian yang dilaporkan bahwa dari 86 pasien orang Korea yang terinfeksi *M. leprae*, 22% diidentifikasi mengalami mutasi Arg677Trp terutama pada *lepromatous leprosy* tanpa infeksi *M. tbc*, dengan karakterisasi jumlah bakteri yang lebih banyak dibandingkan kontrol.<sup>15</sup>

## KESIMPULAN

TLR-2 dianggap sebagai mediator utama untuk aktivasi makrofag dan pengeluaran senyawa proinflamasi. Telah terbukti bahwa adanya mutasi Arg677Trp pada ras Korea berkaitan dengan lepra tipe *lepromatous*. Oleh karena itu analisis genetik molekuler TLR-2 sangat dibutuhkan, sebagai upaya mendapatkan kandidat sebagai prediktor prognosis infeksi *M. leprae*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dinas Kesehatan Jawa Timur. 2005. *Laporan kusta tahun*. Dinkes Jatim, Surabaya. 2005.
2. Departemen Kesehatan RI. Buku pedoman pemberantasan penyakit lepra. Direktorat Jenderal PPM dan PL. Jakarta. 2004.
3. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborgh PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr. Rev.* 2006; 77: 189–202.
4. Frodsham AJ dan Hill AVS. Genetics of infectious disease. *Human Molecular Genetic*. 2004; 13: 187–94.
5. Mockenhaupt FP, Cramer JP, Hamann L, Stegemann MS, Eckert J, Oh NR, Otchwemah RN, Diez E, Ehrhardt S, Scroder NWJ, bienze U, Schumann RR. **Toll like receptor (TLR) polymorphisms in African children: Common TLR-4 variants predispose to severe malaria.** *PNAS*. 2006; 103: 177–82.
6. Tosh K, Meisner S, Siddiqui MR, Balakrishnan K, Ghei S, Golding M, Sengupta U, Pitchappan RM dan Hill, AV.



1. A region of chromosome 20 is linked to leprosy susceptibility in a South Indian population. *J. Infect. Dis.*, 2002; 186: 1190-3.
7. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, Golding M, Shanker Narayan NP, Sitaraman T, Sengupta U. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat. Genet.*, 2001; 27: 439-41.
8. Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, Verner A, Hudson TJ, Abel L dan Schurr E. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat. Genet.*, 2003; 33: 412-5.
9. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, Moraes FO, Di Flumeri C, Vu HT, Mai CP, 7. Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK. 1. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*, 2004; 427: 636-40.
10. 1. Abel L dan Demenais F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean Island: Desirade island. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42: 256-66.
11. Fitnees J, Tosh K, Hill AVS. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes and Immunity*. 2002; 3: 441-53.
12. Rajalingam R, Mehra NK, Singal DP. 3. Polymorphism in heat-shock protein 70-1 (HSP70-1) gene promoter region and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Indian J. Exp. Biol.* 2000; 38: 658-62.
13. Ben-Ali M, Barbouche MR, Bousnina S, Chabbou A, Dellagi K. Toll-like receptor 8. Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian Patients. *Clin. And Diagnostic Lab. Immunol.* 2004; 11: 625-6.
14. Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. 4. Cutting edge: a toll like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J. Immunol.* 2003; 170: 3451-4.
15. Texereau J, Chiche JD, Taylor W, Choukroun G, Comba B, Mira JP. The Importance of Toll-Like Receptor 2 Polymorphisms in Severe Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2005. p: 408-15.
16. Hill AV. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; 2: 373-400.
17. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20: 197-216.
18. Akira S dan Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nature Reviews. Immunology.* 2004; 4: 499-511.
19. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutikc targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonist and antagonist. 2007. *Review. Nature Medicine.* 2007; 13: 552-9.
20. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar M, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, 9. Aderem A. The toll like receptor 2 is recruited to macrophage phagosome and discriminates between pathogens. *Nature.* 1999; 401: 811-5.
21. Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, Aderem A. Toll like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 14459-63.
22. Kang TJ, Lee SB, Chae GT. Detection of toll like receptor 2 (TLR-2) mutatiuon in the lepromatorus leprosy patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002; 31: 53-8.
23. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc Natl Acad Sci USA;* 1998; 95: 588-93.
24. Strassheim D, Asehnoune K, Park JS, et al. Phosphoinositide 3-kinase and Akt

occupy central roles in inflammatory responses of Toll-like receptor 2-stimulated neutrophils. *J Immunol.* 2004; 172: 5727–33.

25. Mamoto M, Sato S, Hemmi H, *et al.* Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature.* 2002; 420: 324–9.



# Genetik Molekuler Toll Like Receptor-2 sebagai Kandidat Prediktor Prognosis Infeksi M. Leprae

## ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://core.ac.uk">core.ac.uk</a> Internet Source	1%
2	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://repositorio.ufrn.br">repositorio.ufrn.br</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de">opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de</a> Internet Source	1%
5	Sly, L.M.. "SHIP, SHIP2, and PTEN activities are regulated in vivo by modulation of their protein levels: SHIP is up-regulated in macrophages and mast cells by lipopolysaccharide", Experimental Hematology, 200312 Publication	1%
6	<a href="http://creativecommons.org">creativecommons.org</a> Internet Source	<1%
7	<a href="http://pdfs.semanticscholar.org">pdfs.semanticscholar.org</a> Internet Source	<1%

8

sedici.unlp.edu.ar

Internet Source

<1 %

---

9

circ.ahajournals.org

Internet Source

<1 %

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On