

Dinamika Respon Imun Adaptif pada *Inflammatory Bowel Disease* (IBD): Implikasi untuk Strategi Terapi

Fatiha Kamilah
fatihakamilah@apps.ipb.ac.id

Imunitas adaptif memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit. Sel T meregulasi respon imun pada IBD. Sel T berproliferasi dalam darah perifer dan berdiferensiasi ketika dirangsang oleh adanya antigen. Subtipe utama sel T helper (Th) adalah Th1, Th2, Treg, dan Th17. Masing-masing subtipe ini memiliki fungsi imunitas yang relevan. Misalnya, Th1 berperan dalam mengeliminasi agen patogen yang ada di dalam sel; Th2 mengontrol reaksi alergi dan melindungi tubuh dari parasit; Th17 di antara semua fungsinya adalah untuk menghilangkan bakteri dan jamur ekstraseluler; Sel Treg berperan dalam menginisiasi perbaikan jaringan. Namun, perubahan dalam proliferasi sel T dan subsetnya secara bersamaan menyebabkan peningkatan kemokin dan sitokin yang berlebihan, yang menyebabkan terganggunya mekanisme inflamasi pada mukosa.¹

Setelah identifikasi antigen dalam jaringan limfoid terkait usus (GALT), aktivasi sel T efektor CD4⁺ dan CD8⁺ (Th1 dan Th2) terjadi, serta pematangan limfosit B yang menghasilkan imunoglobulin spesifik terhadap antigen. Sel T yang terstimulasi dengan IFN- γ akan berdiferensiasi menjadi sel Th1. Sel Th1 berperan dalam mensekresikan berbagai jenis sitokin proinflamasi, seperti IL-12, IL-6, IL-2, IL-11, dan TNF- α , dan IFN- γ . IFN- γ berperan terhadap aktivasi makrofag. Studi pada model tikus di mana CD diinduksi dengan asam sulfonat trinitrobenzena dan ekspresi IFN- γ meningkat pada mukosa usus lokal dan limpa.⁵⁶ APC yang mensekresi IL-4 bekerja pada reseptor permukaan sel Th yang mengaktifkan STAT-6, yang mendorong diferensiasi menjadi sel Th2. IL-13 dan TNF- α bekerja pada reseptor permukaan Th2 mengaktifkan dan mempromosikan proliferasi jenis sel ini. Peningkatan Th2 bersamaan dengan peningkatan IL-13 dan IL-5 pada mukosa UC.² Sel Th2 mensekresikan IL-5, IL-9, IL-4, dan IL-13, yang mengatur diferensiasi dan aktivasi sel B. Kedua tipe sel ini juga mensekresi TNF- α , yang berperan dalam menekan kerja sel Treg. Namun, sel Th1 mengeluarkannya dalam jumlah yang lebih tinggi. Breese dkk. mengamati bahwa ada peningkatan yang lebih tinggi dari sekresi IFN- γ di CD daripada di UC, dan Fuss et al. mengamati ekspresi IL-5 yang lebih tinggi di UC daripada di CD. Oleh karena itu, sel Th1 dan Th2 sangat penting dalam perkembangan peradangan usus. Respon ini pertama kali diinduksi oleh IL-12 yang dihasilkan dari DC aktif dan dimediasi oleh produksi IFN- γ yang berlebihan. Keseimbangan antara Th1 dan Th2 terjadi ketika sitokin yang dilepaskan menghambat kerja sel Th lain, misalnya IFN- γ yang diseekresikan oleh sel Th1 menghambat proliferasi sel Th2, sedangkan IL-10, IL-4, dan IL-13 yang diseekresikan sel Th2 menghambat respons diferensiasi sel Th1. Dengan demikian, ketidakseimbangan subset Th1/Th2 secara langsung terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit autoimun dan penyakit inflamasi yang dimediasi imun. Sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-8, dan IL-1, yang diseekresikan oleh Th1, berhubungan dengan respon imun seluler dan sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, dan IL-13, yang diseekresikan oleh sel Th2, terlibat langsung dalam respon imun humorai.³ Keseimbangan antara sifat proinflamasi

dan anti-inflamasi ditentukan oleh rasio sel Th1/Th2, menentukan jenis respons imun yang dikembangkan pasien. Oleh karena itu, banyak peneliti telah mempelajari sitokin dan subtipe sel T untuk menemukan target baru untuk pengobatan IBD.

Selain itu, APC menghasilkan IL-12, yang akan menginduksi ekspresi IFN- γ oleh sel Th1, selain IL-2 dan TNF- α . Sel Th2 menghasilkan IL-4, yang merangsang produksi IL-10 dan IL-5. Sel Th1 meningkatkan ekspresi molekul Major Histocompatibility Complex II (MHC-II) di APC, yang mengaktifkan sel T CD8 $^{+}$ dan makrofag. Perkembangan CD terutama dimediasi oleh sel T CD4 $^{+}$ Th1 dan Th17, dan IFN- γ adalah salah satu sitokin utama yang diekspresikan pada penyakit ini. Presentasi antigen yang dimediasi oleh MHC-II merupakan dasar untuk mengembangkan respon imun sel T CD4 $^{+}$. Molekul MHC-II terutama diekspresikan pada APC yang matang, yang mengarah pada aktivasi sel T efektor dan sel Treg FoxP3 $^{+}$.⁵⁸ Karena adanya presentasi antigen MHC-II, IECs mampu memproses dan menyajikan antigen pada luminal usus. Theleman dkk. melaporkan bahwa tikus dengan disfungsi pada MHC kelas II khususnya di IECs yang mampu meningkatkan infiltrasi sel imun bawaan dan sitokin proinflamasi. Tikus yang menunjukkan deplesi MHC kelas II dalam sel limfoid bawaan tipe 3 (ILC3s) menyebabkan peningkatan jumlah sel Th17 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ILC3 membatasi diferensiasi Th17 melalui ekspresi MHC-II dengan mekanisme yang tidak diketahui dan menyoroti kemampuan multipel presentasi antigen tipe sel dan diferensiasi sel T. Dalam respon imunologi yang dijelaskan di atas, salah satu yang menonjol dalam proses pengembangan CD adalah aktivasi respon IL-23/IL-17 di jaringan target, selain respon Th1. IL-23 diproduksi oleh APC, DC, dan makrofag, dan merangsang produksi IL-17, TNF- α , dan IL-6 oleh sel Th17. IL-17 menyajikan aktivitas proinflamasi, yang menginduksi produksi sitokin yang meningkatkan respon Th1; ekspresi kemokin; molekul adhesi oleh sel epitel dan endotel; proliferasi fibroblas; dan ekspresi faktor pertumbuhan, seperti Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) dan Granulocyte Colony Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF).⁴

Imunitas humoral juga mengalami perubahan, dan sel B memproduksi dan mensekresi sejumlah antibodi yang dideregulasi, terutama IgG, IgM, dan IgA. Pada CD, kadar IgG-1, IgG-2, dan IgG-3 tinggi baik dalam serum maupun mukosa usus, dibandingkan dengan subjek sehat. Beberapa autoantibodi dan antibodi terhadap mikroorganisme spesifik diidentifikasi pada IBD. Salah satu yang paling terkenal adalah antibodi sitoplasma neutrofil (ANCA) dan antibodi terhadap *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).⁵ Produksi autoantibodi ANCA dipicu oleh antigen bakteri. Ini hadir pada 65 hingga 70% pasien dengan UC dan merupakan salah satu dari sedikit penanda penyakit, karena antibodi lain adalah penanda yang lebih efisien untuk CD. Antibodi ASCA positif pada 55 hingga 70% pasien CD. Antibodi lainnya adalah OmpC I2, CBir1-flagelin, flagelin A4-Fla2 dan Fla-X. OmpC berasal dari antigen protein permukaan membran bakteri *E. coli*. Sebaliknya, I2 bereaksi terhadap *P. aeruginosa*, sedangkan antibodi CBir1-flagelin terhadap flagela bakteri komensal. Flagelin A4Fla2 dan Fla-X baru-baru ini ditemukan dan beberapa pasien CD menunjukkan hasil seropositif. Dalam studi prospektif mengevaluasi 252 pasien dengan CD, 59% positif untuk A4-Fla2 dan 57% untuk Fla-X, sedangkan 76% dari keseluruhan sampel memiliki penyakit lokal di usus kecil.⁶

Referensi

1. Di Sabatino, P. Biancheri, L. Rovedatti, T. T. MacDonald, and G. R. Corazza, “New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease,” *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 18, no. 2, pp. 368–371, 2012.
2. C. Xie, Y. Zhuang, and Y. Luan, “The research progress of the immune factors in the pathogenesis of ulcerative colitis,” *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 29, pp. 889–892, 2013.
3. M. Torres and A. Rios, “Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 13, pp. 1972–1980, 2008.
4. F. Bar, C. Sina, G. Hundorfean et al., “Inflammatory bowel diseases influence major histocompatibility complex class I (MHC I) and II compartments in intestinal epithelial cells,” *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 172, no. 2, pp. 280–289, 2013.
5. C. Thelemann, R. O. Eren, M. Coutaz et al., “Interferon- γ induces expression of MHC class II on intestinal epithelial cells and protects mice from colitis,” *PLOS ONE*, vol. 9, no. 1, Article ID e86844, 2014.
6. K. J. Maloy and F. Powrie, “Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease,” *Nature*, vol. 474, no. 7351, pp. 298–306, 2011.