

Tight Junction sebagai Pengatur Keseimbangan Penghalang Epitel Usus pada IBD

Fatiha Kamilah
fatihakamilah@apps.ipb.ac.id

Penurunan fungsi penghalang epitel sering terjadi pada Sebagian besar penderita enteropati, termasuk penyakit radang usus IBD. Penyakit Crohn (CD) dan kolitis ulcerativa (UC), dua proses inflamasi kronis multifaktorial dari saluran GI yang ditandai dengan kondisi yang seringkali kambuh, serta sindrom inflamasi usus (IBS). Kolitis berhubungan dengan peningkatan permeabilitas usus dan peningkatan antigen luminal pada mukosa. Gangguan pada fungsi penghalang epitel menyebabkan hilangnya cairan dan elektrolit dari tubuh (misalnya diare), translokasi bakteri serta migrasi transepitel neutrofil melintasi epitel yang mengalami disfungsi. Meskipun isu terkait apakah peningkatan permeabilitas epitel merupakan penyebab atau akibat dari suatu penyakit masih menjadi perdebatan, signifikansi patofisiologinya dapat diterima dengan baik karena keberadaan abnormal antigen luminal terhadap sistem imun mukosa dan infiltrasi sel inflamasi akan memperkuat dan memperpanjang respon pertahanan host, menyebabkan kronisitas disfungsi penghalang usus dan meningkatkan keparahan penyakit.¹

Fungsi penghalang epitel usus tidak hanya bergantung pada koordinasi antara proliferasi dan kematian sel. Salah satu aspek penting lainnya adalah fungsi penghalang paraseluler, yang diatur oleh tight junction (TJ)—kompleks multiprotein yang tidak hanya mempererat celah antar sel tetapi juga mengatur permeabilitasnya secara spesifik. Fungsi ini terutama dikendalikan oleh dua kelompok protein TJ, yaitu protein dengan empat domain membran (4-fold membrane-spanning proteins), termasuk TAMP, occludin, tricellulin, serta famili claudin. Pada mamalia, telah ditemukan 27 jenis claudin dengan peran yang bervariasi, dari pembentuk penghalang hingga pengatur permeabilitas selektif.² Misalnya, claudin-2 membentuk saluran paraseluler yang selektif untuk kation kecil dan air, sedangkan protein TJ seperti JAM dan angulin memiliki peran yang lebih spesifik, seperti menjaga kohesi TJ atau mengatur fungsi protein lainnya. Ekspresi TJ sepanjang usus juga bervariasi, dengan claudin pembentuk penghalang seperti claudin-1, -3, -4, -5, dan -8 lebih dominan di usus besar, sementara claudin-2 dan -15 lebih umum di usus kecil. Claudin-2, meskipun khas dalam kondisi kebocoran epitel, juga ditemukan dalam kondisi normal, terutama di area kriptus epitel usus.³

Pada kondisi inflamasi seperti penyakit radang usus (inflammatory bowel disease atau IBD), berbagai perubahan pada TJ telah diamati, termasuk gangguan kontinuitas dan pengurangan jumlah uantaian TJ. Inflamasi seringkali menyebabkan peningkatan ekspresi claudin-2, yang memicu peningkatan fluks ion dan air melalui jalur paraseluler, menghasilkan diare. Hal ini juga diperparah dengan dislokalisasi claudin pembentuk penghalang seperti claudin-5 dan -8 akibat sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α . Sitokin lain, seperti IL-13 dan IL-6, juga diketahui meningkatkan ekspresi claudin-2, sementara TNF- α dan IFN- γ berperan dalam menurunkan ekspresi claudin pembentuk penghalang, seperti claudin-4 dan occludin. Akibatnya, penghalang epitel menjadi lebih permeabel, tidak hanya terhadap molekul kecil tetapi juga molekul besar seperti antigen makanan dan lipopolisakarida bakteri. Hal ini dapat memicu respon imun berlebihan dan memperburuk inflamasi. Dengan demikian, protein TJ

memainkan peran kunci dalam patofisiologi IBD dan berpotensi menjadi target penting untuk terapi yang bertujuan memulihkan fungsi penghalang epitel usus.⁴

Penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa permeabilitas usus diatur oleh banyak faktor, termasuk faktor eksogen, apoptosis epitel, sitokin, dan sistem imun. Disfungsi penghalang usus yang diinduksi sistem imun dianggap penting dalam predisposisi dan eksaserbasi berbagai kondisi autoimun dan inflamasi, termasuk penyakit radang usus (IBD), alergi makanan, penyakit celiac, dan diabetes. Misalnya, IFN- γ dan TNF- α , yang merupakan mediator utama penyakit radang usus, termasuk IBD, yang mampu menginduksi fungsi penghalang epitel usus. Penelitian lain dilakukan dengan inkubasi monolayer sel epitel usus (Caco2 dan T84) dengan IFN- γ dan TNF- α , hasil menunjukkan keduanya mampu menginisiasi reorganisasi beberapa protein TJ (ZO-1, JAM-A, occludin, claudin-1, dan claudin-4) dan penurunan fungsi barrier epitel. Mekanisme kerja sitokin ini tampaknya terutama dimediasi melalui myosin light chain kinase (MLCK)-dimediasi fosforilasi dari myosin light chain (MLC), yang memicu gangguan pada TJ. Maka dari itu, penghambatan TNF- α dan IFN- γ yang diinduksi oleh fosforilasi MLC mampu mengembalikan fungsi penghalang epitel. Selain itu, TNF- α dan IFN- γ dapat mengganggu TJs dan meningkatkan permeabilitas usus melalui disregulasi ekspresi claudin dan occludin. Data eksperimental dan klinis, menunjukkan peran sitokin Th2 dalam meregulasi fungsi penghalang usus. Stimulasi sel epitel kolon (T84 dan HT-29/B6) dengan IL-4 atau IL-13 juga mampu menginduksi peningkatan permeabilitas usus. Khususnya, perubahan fungsi penghalang yang dikaitkan dengan induksi apoptosis epitel dan ekspresi TJ claudin-2 yang membentuk pori.⁵

Referensi

1. Raleigh DR, Marchiando AM, Zhang Y. Tight junction-associated MARVEL protein marveld3, tricellulin, and occluding have distinct but overlapping functions. *Mol Biol Cell* 2010;21: 1200-1213.
2. Gunzel D, Yu ASL. Claudins and the Modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* 2013; 93:529-569
3. Rosenthal R, Milatz S, Krug SM. Claudin-2 mediated cation and water transport share a common pore. *Acta physiol* 2016; 219:521-536.
4. Markov AG, Veshnyakova A, Fromm M. Segmental expression of claudin protein correlates with tight junction barrier properties in rat intestine. *J Comp Physiol B* 2010; 180:591-598.
5. Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Intrlekuin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem* 2011; 286:31263-31271.