

## PERAN *HEAT SHOCK PROTEINS* (HSP) DALAM PATOGENESIS PENYAKIT OTOIMUN DI DALAM RONGGA MULUT

Endang W Bachtiar, Niniarty Z Djamal, Boy M Bachtiar

Bagian Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Endang W Bachtiar, Niniarty Z Djamal, Boy M Bachtiar: Peran *Heat Shock Proteins* (HSP) Dalam Patogenesis Penyakit Otoimun Di Dalam Rongga Mulut. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. 2000; 7 (Edisi Khusus): 60-64

### Abstract

Heat Shock Proteins (HSPs) are highly conserved immunoreactive group of proteins found in microorganisms and animal/ human tissue. In addition to heat, other stressful conditions also induce stressed proteins, especially anoxia, heavy metal ion, exposure to  $H_2O_2$  and infection by DNA or RNA viruses. Recent studies suggest the involvement of HSPs as autoantigens in autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Bechet's syndrome, recurrent oral ulcers, oral lichen planus and others. The HSPs 60 – 65 KDa might be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as Bechet's syndrome, recurrent oral ulcers, and oral lichen planus. This paper will discuss the immunopathogenesis mechanism of those diseases induced by HSPs.

### Abstrak

*Heat shock Proteins* (HSPs) adalah protein-protein terkonservasi yang terdapat baik pada mikroorganisme maupun jaringan hewan dan manusia. Berbagai kondisi seperti panas, anoksia, ion logam berat, paparan  $H_2O_2$  dan infeksi virus DNA atau RNA dapat memacu ekspresi HSPs. Penelitian-penelitian terkini melaporkan adanya peran HSPs sebagai otoantigen pada penyakit otoimun seperti *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus*, *Bechet's syndrome*, *recurrent oral ulcers*, *oral lichen planus* dan lain-lain. HSPs dengan berat molekul 60 – 65 KDa diduga turut berperan pada pathogenesis *systemic lupus erythematosus*, *Bechet's syndrome*, dan *recurrent oral lichen planus*. Makalah ini akan mendiskusikan kemungkinan mekanisme immunopatogenesis terjadinya penyakit-penyakit di atas yang diinduksi oleh HSPs.

## Pendahuluan

Penyakit autoimun menjadi masalah kesehatan karena patogenesisnya belum dapat sepenuhnya dijelaskan sehingga cara pengobatan yang tepatpun belum ditemukan. Namun dengan kemajuan ilmu biologi molekuler, penelitian-penelitian yang berusaha mengungkap patogenesis penyakit ini telah sedikit mulai dapat menguak misteri patogenesisnya. Beberapa penyakit autoimun dapat pula menyerang rongga mulut dan pada dasarnya mekanisme yang sama dengan penyakit autoimun pada organ tubuh lainnya. Beberapa penyakit di dalam mulut yang melibatkan respon autoimun diantaranya adalah stomatitis aftosa rekuren (sar), sindroma Behcet's pemphigus vulgaris, lichen planus, Benign mucous membrane pemphigoid (BMPP), lichen planus, sindroma Sjogren's

Stomatitis aftosa rekuren (sar) adalah penyakit mukosa mulut yang paling sering ditemukan, diperkirakan 10 % populasi. Serangan sar sering terjadi pada orang dewasa dengan karakteristik rekuren diikuti masa remisi. Penyakit ini dapat menetap beberapa tahun dalam bentuk sar tipe minor atau tipe major.<sup>1</sup> Sar tipe minor akan menimbulkan rasa tidak nyaman di dalam mulut, sedangkan tipe major biasanya disertai rasa sakit, gangguan fungsi pengunyahan diikuti dengan penurunan berat badan. Penyakit mulut lainnya yang bersifat rekuren namun disertai dengan ulserasi genital, uveitis (penyakit mata), vaskular, sendi dan manifestasi neurologik adalah sindroma Behcet's.<sup>1</sup>

Faktor-faktor yang terlibat pada patogenesis penyakit autoimun adalah faktor ekstrinsik (genetik, hormonal dll) dan faktor intrinsik berupa infeksi mikroba (virus, bakteri, jamur dan parasit); stres (fisik, mekanik, kimia dan emosi). Faktor genetik dilaporkan terlibat pada patogenesis sar dan sindroma Behcet's, sedangkan hormonal berpengaruh pada sar. Eliminasi terhadap agen infeksi yang tidak adekuat dilaporkan dapat memicu respon autoimun melalui reaksi silang antara

antibodi terhadap agen infeksi dan protein sel inang.<sup>1,2,3,4,5</sup> Namun respon autoimun akibat reaksi silang tersebut sampai saat ini belum dapat diungkapkan karena ternyata sangat banyak melibatkan peran molekul-molekul biologik yang sangat polimorfis baik dari agen infeksi maupun sel inang, sehingga masih sangat sulit mencari metoda terapi yang adekuat untuk mengatasi sar dan sindroma Behcet's.

Beberapa penelitian telah berhasil mengidentifikasi molekul-molekul yang diperkirakan berperan pada respon autoimun pada sar dan sindroma Behcet's diantaranya adalah dengan ditemukannya superantigen yang berasal dari bakteri dan *heat shock proteins* (HSP) asal virus, bakteri maupun jamur. Baik superantigen maupun HSP adalah suatu molekul polipeptida (protein) dengan berat molekul rendah yang ternyata memiliki urutan susunan asam amino yang homolog dengan protein sel inang (manusia). Makalah ini akan membahas beberapa laporan penelitian pada manusia dan penelitian ekperimental pada model hewan yang bertujuan mengungkap mekanisme kerusakan sel akibat keberadaan HSP pada penderita sar dan sindroma Behcet's.

## Karakteristik dan Mimikri Molekular HSP Sel Mikroba dengan HSP Sel Inang

HSP merupakan protein-protein terkonservasi yang ditemukan pada sel-sel eukariota dan sel-sel prokariota (Tabel 1) maupun mikroorganisme positif dan negatif-Gram.<sup>6</sup> Jadi baik sel-sel inang (manusia) dan berbagai patogen berpotensi mengekspresikan HSP. HSP sel inang ini akan meningkat ekspresinya karena berbagai kondisi stres seperti anoksia, ion logam berat, pajanan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan infeksi DNA atau RNA berbagai virus.<sup>7,8</sup> Fungsi utama HSP adalah sebagai *Chaperones* molekular, mediator *folding* dan translokasi protein lain lain di dalam sel yang dikenal dengan *polypeptide binding proteins*.

Untuk dapat bertahan hidup di dalam sel inang mamalia yang diinfeksi, bakteri-bakteri patogen akan mensintesis berbagai protein tertentu. Salah satunya adalah yang dilaporkan oleh Buchmeier dan Hefron ada *S. Typhimurium* yaitu DnaK dan Grv E1 yang merupakan protein-protein yang dihasilkan setelah menginfeksi sel makrofag inang dalam sistem kultur jaringan. Protease periplasmik (HtrA) dilaporkan oleh Johnson dkk sebagai HSP pada *E. coli*. Penelitian pada parasit interseluler *Listeria monocytogenes* diduga dapat menginduksi ekspresi HSP.<sup>9</sup>

Di dalam rongga mulut beberapa mikroorganisme dapat merangsang ekspresi HSP sel inang.<sup>7</sup> Karena adanya homologi urutan susunan asam amino antara HSP sel inang (self HSP manusia) dan mikroba menyebabkan mimikri molekular yang memicu timbulnya respon autoimun.<sup>6</sup>

Tabel 1. HSP pada beberapa eukariot.<sup>6</sup>

Famili	Anggota	Homologi pada prokariot	Keterangan
HSP-90	HSP-100, Grp-94, HSP-90	C625, Protease Lon ( <i>E. coli</i> )	HSP-90 pada <i>Drosophila</i> dan jamur homolog dengan HSP-83
HSP-70	Grp-78, HSP-70, HSP-70	Dna K ( <i>E. coli</i> )	HSP-90 pada kelompok primata
HSP-60	HSP-60	GroE1 ( <i>E. coli</i> ) antigen Mycobacterial 65 KDa	Antigen utama pada beberapa bakteri dan parasit yang mengidentifikasi manusia
HSP-27	HSP-27, HSP-26.dll	Antigen 18-kDa mikrobakterial	Ukuran dan jumlahnya sangat bervariasi pada setiap organisme.

Sumber: Lsenberg D A. Proceeding of The Fourth Asean Congress of Rematology 1993).

### Interaksi HSP dengan Sistem Imunitas

Dalam upaya mengeliminasi berbagai patogen pada keadaan normal respon imun akan timbul bila sistem imun mengenali ada-

nya antigen asing (*foreign antigen* atau *non-self antigen*) yang bersifat imunogenik, sedangkan terhadap *self antigen* (molekul-molekul dari tubuh individu itu sendiri) sistem imun akan bersikap toleran artinya tidak terjadi respon imun. Respon imun yang timbul akibat pengenalan terhadap antigen berupa respon imun humoral (melalui pengenalan oleh antibodi) dan respon imun selular (pengenalan melalui sel limfosit T atau sel T).<sup>10,11,12,13</sup>

Perubahan pada struktur molekul (*self antigen*) pada sel, jaringan atau molekul yang ada dalam cairan tubuh suatu individu dapat mengakibatkan molekul-molekul tersebut menjadi imunogenik sehingga dapat membangkitkan respon imun yang dikenal sebagai reaksi autoimun. Reaksi autoimun ditandai dengan ditemukannya autoantibodi dan atau adanya limfosit autoreaktif spesifik yang mengenali self antigen tersebut.<sup>14</sup>

HSP yang berasal dari berbagai mikroba dapat dikenali sebagai antigen yang sangat imunogenik oleh sistem imun sehingga kemungkinan dapat membangkitkan terbentuknya antibodi anti HSP maupun reaksi sel T spesifik terhadap HSP tersebut. Akibat adanya homologi struktur molekul *self antigen* manusia dengan HSP yang berasal dari beberapa mikroba tersebut (dikenal dengan mimikri molekular) maka sistem imun dapat pula mengenali *self antigen* tersebut sehingga dapat memicu terjadinya penyakit autoimun.<sup>6</sup>

### Hubungan HSP dengan autoimunitas

Penelitian peran HSP pada penyakit autoimun pertama kali ditujukan pada patogenesis *adjuvant arthritis* pada tikus Lewis yang diinjeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Setelah injeksi, sel T dari tikus Lewis tersebut diidentifikasi responnya terhadap HSP 65.<sup>6</sup> Ternyata, sebagian klon sel T mampu menginduksi dan sebagian lagi sifatnya protektif terhadap HSP-65. Penelitian berikutnya, masih dengan model hewan dapat dibuktikan bahwa epitop yang berperan adalah HSP-65 *mycobacterial* dengan urutan asam amino 180 : 188.<sup>6</sup>

Penelitian lain pada mencit NOD yang diimunisasi dengan stress protein 65 kDa yang berasal dari dinding sel streptococcus dengan adjuvan dapat menginduksi arthritis dan diabetes mellitus bergantung insulin, sedangkan imunisasi stress protein tersebut yang dilakukan dengan mengganti adjuvan dengan salin tidak dapat menginduksi arthritis. Respons sel T terhadap HSP pada manusia dan beberapa hewan percobaan dapat dilihat pada Tabel 2.<sup>6</sup>

Tabel 2. Kaitan HSP dengan autoimunitas.<sup>6</sup>

Penyakit	Respon sel T	Respon antibodi
<b>Manusia</b>		
- Arthritis Rheumatoid	HSP-60; HSP-70	HSP-60; HSP-70
- Arthritis reaktif	HSP-60; HSP-70	-
- SLE	-	HSP-60; HSP-70; HSP-90
<b>Hewan</b>		
- Adjuvant arthritis	HSP-60	-
- Streptococcal cell wall arthritis	HSP-60	-
- NOD diabetic mice	HSP-60	HSP-65

Sumber: Isenberg D A. Proceeding of The Fourth Annual Congress of Rematology. 1993).

### Keterkaitan HSP dengan Beberapa Penyakit Otoimun Di Dalam Rongga mulut

Reaksi autoimun pada rongga mulut dapat merupakan manifestasi dari penyakit autoimun sistemik maupun lokal. Target antigen pada reaksi autoimun di dalam mulut dapat berupa molekul pada struktur sel (dinding sitoplasma atau inti) dan substansi interselular.

Dari berbagai penyakit autoimun tersebut, sar dan sindroma Behcet's merupakan penyakit mulut yang pada patogenesisnya dikaitkan dengan keberadaan HSP, yaitu melalui reaksi silang antara antigen streptococcus dan epitel mulut. Antigen yang menjadi target

pada reaksi silang tersebut dilaporkan melalui HSP 60-65 kDa. Ditemukannya peningkatan antibodi terhadap HSP dalam serum para penderita sar merupakan bukti lebih lanjut tentang keterlibatan HSP tersebut pada patogenesis sar.<sup>15</sup>

Mikroba lainnya yang telah diketahui menghasilkan HSP adalah *Mycobacterium tuberculosis* dan dilaporkan pula bahwa pada stadium ulserasi, limfosit penderita sar proliferasinya meningkat bila distimulasi dengan urutan 91-105 peptida HSP *Mycobacterium tuberculosis*. Pada keadaan ini ulserasi mukosa diduga diawali stimulasi peptida HSP 91-105 pada sel-sel Langerhans mukosa yang memicu pengenalan sel T sehingga terjadilah sifat sel T autoreaktif.<sup>2</sup>

Mikroba yang diduga merupakan etiologi pada sindroma Behcet's 4 yaitu spesies dari *Streptococcus* yaitu *Streptococcus sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* dan *S. salivarius*. Pada saat berkembang biak, semua streptococcus tersebut menghasilkan suatu stress protein (HSP) yang homolog dengan protein mukosa mulut dengan berat molekul 65-kDa (gambar 1).<sup>7</sup> Untuk membuktikan adanya peran HSP-65 kDa tersebut pada patogenesis sindroma Behcet's, Lehner mencoba mereaksikan IgA dan IgG dari serum penderita tersebut dengan HSP asal *M. tuberculosis*, *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* dan *S. salivarius* yang berat molekulnya antara 65-70 kDa secara immunoblotting. Ternyata terjadi reaksi antara IgA dan IgG tersebut dengan HSP tersebut.<sup>7</sup>

Pervin dkk, meneliti lebih jauh dengan tujuan melacak epitop-epitop sel T penderita penyakit Behcet's yang mengenali urutan asam-amino HSP-65 kDa asal *M. tuberculosis*. Hasilnya menunjukkan ada 4 epitop pada HSP-65 kDa yaitu peptida urutan 111-125, 154-172, 311-325 dan 219-233 limfosit penderita yang mengenalinya. Jadi dapat disimpulkan 4 peptida tersebut kemungkinan turut berperan pada patogenesis penyakit Behcet's tersebut.<sup>15</sup>

## Kesimpulan

Faktor ekstrinsik dan faktor intrinsik akan berinteraksi dalam mencetuskan reaksi otoimun patologis. Faktor ekstrinsik dapat memicu perubahan fenotif sel inang sehingga akan mengubah penampilan sel inang tersebut karena dieksposkannya neoantigen. Selanjutnya neoantigen tersebut dianggap oleh sistem imun sebagai nonself antigen dan kemungkinan akan diikuti oleh terbentuknya otoantibodi atau proliferasi sel limfosit oto-reaktif. Salah satu molekul yang terekspresi pada proses tersebut adalah molekul heat shock proteins (HSPs).

Berbagai kondisi seperti panas, anoksia, ion logam berat, paparan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dan infeksi virus dapat memacu ekspresi HSPs. Penelitian-penelitian terkini melaporkan adanya HSPs sebagai otoantigen pada penyakit otoimun seperti *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematous*, *Bechet's syndrome*, *recurrent oral ulcers*, *oral lichen planus*, dll. HSPs dengan berat molekul 60-65 KDa diduga turut berperan pada pathogenesis *systemic erythematosis*, *Bechet's syndrome*, *recurrent oral ulcers*, dan *oral lichen planus*.

## Daftar Pustaka

1. Lehner T. Immunological and Autoimmune Disorders of Oral Disease. In: Lehner T. *Immunology of Oral Disease* 3th ed London: Blackwell Scientific Publication 1992: 151-67.
2. Hasan A, Childerstone K, Pervin K, Shinnick K, Mizushima Y, Van Der Zee R, Vaughan R, Lehner T. Recognition of a unique peptide epitope of mycobacterial and human heat shock protein 65-60 antigen by T cells of patients with recurrent oral ulcers. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 392-7.
3. Donatsky O. Immunofluorescence study on the cross-reaction between Strep. 2 A and human oral mucosa. *Scan. J. Dent. Res.* 1975: 83: 111  
Young DB, Garbe TR. Heat Shock Protein and Antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1991:3086-93.
4. Dolby AE. Recurrent Aphthous Ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunology* 1969; 17: 709
5. Donatsky O. Cell-mediated and humoral immunity against oral streptococci, neisseria, staphylococci, and adult human oral mucosa antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Scan. J Dent. Res* 1978; 86: 25-34.
6. Lsenberg DA. Heat Shock proteins in autoimmune disease. *Proceedings of the fourth Asean congress of rheumatology*. Singapore 1993: 28-30.
7. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van Der Zee R, Mizushima Y, Shinnicks T. Association between the 65-Kilodalton Heat Shock Protein, *Streptococcus Sanguis*, and the Corresponding Antibodies in Behcet's Syndrome. *Infect Immun* 1991: 1434-41.
8. Young DB, Garbe TR. Heat shock protein and antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immune* 1991: 3086-93.
9. Eden VW, Zee Rvd, Alberta GA, Paul, Praken BJ, Wendling U, Anderon M, Wauben MHM. Do Heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammatory disease? *Immunol Today* 1998: 303.
10. Poccio F, Malkovsky M, Gougeon ML, Bonneville M, Botet ML, Fournie JJ, Colizzi V.  $\gamma\delta$  T cell activation or anergy during infections: the role of nonpeptidic TCR ligands and HLA class I molecules. *J. Leucoc. Biol.* 1997; 62: 287-91.
11. Raziuddin S, Nisar A, Awad MEE, Telmesani AW, Janadi MA.  $\gamma\delta$  T lymphocytes and proinflammatory cytokines in bacterial meningitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 793-8.
12. Boismenu R, Havran WL. An innate view of  $\gamma\delta$  T cells. *Current opinion Immunol* 1997; 9: 57-63.
13. Pedersen A, Ryder LP.  $\gamma\delta$  T-cell Fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 98-104.
14. Abas KA, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology*. 1997
15. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, Hasan A, Vaughan R, Lehner T. T cell Epitope Expression of Mycobacterial and Homologous Human 65-Kilodalton Heat Shock Protein Peptides in Short term Cell Lines from patients with behcet's Disease. *The J of Immunol*; 151 (4): 2273-82.