

IMUNOLOGI AIDS

Sofia Mubarika
Jurusan Ilmu Kedokteran Dasar Umum
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

AIDS is caused by infection of HIV with manifestation of immune deficiency syndrome. Virus protein antigen env gp120 tends to bind CD4 molecules express on Th cells, monocytes and other CD4⁺ cells. It has been shown that Th cells dominantly suffered from infection since CD4 molecules express mostly on Th cells. The virus has the capability to destroy the CD4⁺ cells (cytotoxic) since Th cells is the central regulator of immune respons of the body, that many cells correlated to immune system will also be affected such as B cells, NK cells and other T cell subpopulations. The most characteristic feature is the decrease number and function of CD4 helper/inducer T lymphocytes. Patients with HIV infection also have abnormalities in the number and activity of CD8 suppressor/cytotoxic T lymphocytes, defective soluble antigen recognition, polyclonal B cell activation and decreased cytotoxicity. The CD4 cell defect is the most critical abnormality in the immunopathogenesis of HIV.

Key Words : AIDS, HIV, gp 120, CD4⁺ Th, immune regulation

Pendahuluan

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) ialah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh infeksi retrovirus tersebar luas di seluruh dunia. Penyakit defisiensi imun ini mula-mula dideteksi di Zaire pada tahun 1976, kemudian Haiti dan Amerika tahun 1978 (Vierra *et al.*, 1983, Greenwood, 1984). Penyakit AIDS disebabkan oleh infeksi suatu jenis retrovirus (virus RNA) yang disebut *Human T-Cell Lymphotropic virus III* (HTLV III) oleh Gallo *et al.*, (1984). Barre-Sinoussi (1984) mula-mula menyebutnya sebagai *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV) (1984) dan *AIDS Associated Retrovirus* oleh Livey (1984). Namun ketiga-tiganya ternyata identik, maka nama tersebut oleh *International Committee on Taxonomy of Viruses* diseragamkan menjadi *human immunodeficiency virus* (HIV). Virus RNA tersebut untuk melakukan replikasi di dalam sel yang terinfeksi membutuhkan enzim *reverse transcriptase*. Selain itu virus bersifat sitopatik yang menyebabkan sel yang terinfeksi menjadi lisis. Mark (1985) membuktikan bahwa salah satu bagian dari gen virus dapat mengganggu genom *host* sehingga pertumbuhan dan diferensiasi sel normal tidak berlangsung, sehingga sel terinfeksi akan mati dan lisis. Virus penyebab AIDS terutama akan merusak sel *T helper* (Th) dan *T inducer* yang memiliki reseptor CD4 di permukaannya di samping sel CD4⁺ lain seperti makrofag sel endothelial, dan sel langerhans di kulit (lihat lampiran 3). Sel Th merupakan sel pengatur sistem imun yang perannya sangat penting untuk aktivasi baik sistem imun seluler maupun imun humoral (Roitt, 1989).

Pengaturan sistem imun tubuh

Sistem imun tubuh tersusun atas komponen seluler regulator, dan efektor yang produknya saling berinteraksi. Komponen seluler regulator adalah limfosit Th yang memiliki molekul CD4 di permukaannya dan sel T supresor (Ts) yang dilengkapi dengan molekul CD8. Komponen sel efektor adalah sel T *cytotoxic* (Tc), T *delayed type hypersensitivity* (Tdth), sel *natural killer* (NK), sel B, monosit atau makrofag, sel eosinofil, sel mast, dan lain-lain. (Roitt, 1989). Produk gen yang berperan penting dalam interaksi seluler dan diperlukan untuk pengenalan antigen yang terdapat di permukaan sel adalah reseptor sel T (TcR), reseptor imunoglobulin (IgR), antigen MHC (*Major Histocompatibility Complex*) klas-I dan MHC klas-II. Gen MHC pada manusia dikenal sebagai HLA (*Human Leucocyte Antigen*) yang terletak pada kromosom 6. Berdasarkan pada sistem efektor yang berperan, sistem pertahanan tubuh dapat digolongkan atas sistem pertahanan tubuh non spesifik dan spesifik. Sistem pertahanan tubuh non spesifik diperankan oleh berbagai sel fagositik tubuh seperti monosit, makrofag, neutrofil, juga oleh sel NK dan komponen komplemen. Sistem pertahanan tubuh spesifik diperankan oleh sel T dan sel B yang dalam reaksinya memerlukan bantuan reseptor spesifik terhadap epitop suatu antigen tertentu, dan responnya juga bersifat spesifik hanya terhadap epitop antigen tersebut saja (Roitt, 1989).

Limfosit T berbeda dengan limfosit B dalam hal respon terhadap antigen, akan menghasilkan substansi yang disebut limfokin yang bersifat tidak spesifik, sedang sel B menghasilkan antibodi spesifik. Dalam aktivitasnya limfosit T harus melihat antigen di permukaan makrofag atau *antigen presenting cell* (APC) bersama-sama dengan produk MHC. Sel Th dan Tdth harus melihat antigen bersama dengan molekul MHC klas-II, sedang Ts dan Tc harus melihat antigen bersama molekul MHC klas-I. Apabila ada antigen asing masuk ke dalam tubuh, makrofag akan memfagosit antigen tersebut dan dengan bantuan enzim yang terdapat di dalam sitoplasmanya antigen akan didegradasi menjadi molekul yang lebih kecil. Molekul antigen kemudian akan bergabung dengan molekul glikoprotein produk MHC klas-II di dalam sitoplasma makrofag, kemudian ditransfer ke permukaannya dan akan dikenali oleh reseptor sel Th CD4⁺ (Roitt, 1989). Presentasi kompleks antigen dan MHC klas-II kepada sel Th CD4⁺ merupakan sinyal aktivasi pertama yang diberikan kepada sel Th, tetapi sinyal ini tidak cukup kuat untuk mengaktifkan sel tersebut. Sinyal kedua adalah interleukin-1 (IL-1) yang dihasilkan oleh makrofag atau APC. Sebagai akibat aktivasi sel Th, serangkaian kejadian akan berlangsung dalam waktu sampai beberapa jam. Beberapa saat setelah aktivasi akan terjadi perubahan pada membran fosfolipid dan terjadi fosforilasi protein intraseluler dan sel mulai membuat mRNA baru khususnya limfokin dan reseptornya.

Setelah limfokin disekresi maka reseptor limfokin diekspresikan di permukaan sel T yang diaktifkan tersebut. Setelah 48 jam sel mulai membelah, dan berbagai limfokin dihasilkan pada proses tersebut, seperti interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-10, γ -IFN, supresor faktor (SF), lymphotoxin (LT) dan lain-lainnya. Sub populasi Th dapat digolongkan menjadi Th1 dan Th2. Th1 mensintesis γ -interferon (γ -IFN) dan interleukin-2 (IL-2) sedang Th2 mensintesis IL-4, IL-5 dan IL-10. Interleukin-4,5 dan 10 akan

mengaktivasi limfosit B dalam pembentukan imunoglobulin spesifik sedang IL-2 dan γ -IFN mengaktivasi sel Tc, sel NK dan makrofag (lihat lampiran 2). Selama kejadian yang berkaitan dengan pemrosesan dan presentasi antigen pada sel T berlangsung, sel B yang relevan juga menghadapi antigen yang sama melalui IgR di permukaan sel B. Sel B dalam mengenali antigen tidak perlu mengenal epitop yang sama seperti pada sel T dan tidak perlu pemrosesan antigen terlebih dahulu. Ikatan antara antigen dengan reseptornya di permukaan limfosit B saja tidak cukup kuat untuk mengaktivasi sel B. Untuk aktivasi proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibodi diperlukan interleukin yang dihasilkan oleh sel Th2 yaitu (IL-4, IL-5 dan IL-10). Selain berperan menghasilkan antibodi, sel B juga dapat berperan sebagai APC. Antigen yang telah ditangkap oleh sel B yang sesuai kemudian akan dimasukkan ke dalam sitoplasma, untuk dicerna dan kemudian sebagian antigen akan diekspresikan kembali di permukaan sel bersama-sama dengan molekul MHC klas-II.

Kompleks ini akan dilihat oleh sel Th sebagai sinyal pertama dan sel B juga diekspresikan reseptor IL-1 yang berperan sebagai sinyal kedua (Benyamin & Leskowitz, 1991). Selain sel B yang dipengaruhi produk sel Th, sel Ts/Tc CD8⁺ dapat distimulasi untuk membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor, di samping TcCD⁺ menghasilkan faktor supresor yang berperan menghambat aktivitas (*down regulator*) sel Th/Ti, sel B, dan sel TcCD8⁺. (Benyamin & Leskowitz, 1991). Sel NK kemudian juga diaktivasi untuk melakukan fungsi perondaan sistem pertahanan non spesifik, yang pada infeksi HIV tidak berfungsi baik sehingga pada penderita HIV lebih mudah terjadi tumor dan infeksi (antara lain sarkoma kaposi), demikian juga sel eosinofil (Zunich & Lane, 1990). Jadi defek pada fungsi sel CD4 seperti terjadi pada infeksi HIV menimbulkan akibat yang luas terhadap fungsi imunologik yang lain.

Sistem Imun setelah terinfeksi HIV

Virus penyebab AIDS mempunyai kecenderungan menyerang sel Th dan sel yang memiliki molekul CD4 (Dalgleish & Clapham, 1985) melalui bagian antigenik spesifik yaitu glikoprotein *envelope* (env), (gp 120), yang berkaitan dengan molekul CD4. HIV mengandung gen gag, pol, env, dan gen regulator protein seperti rev, tat, nef dan yang fungsinya belum jelas seperti U, R dan vif (Rabson, 1990), (lihat lampiran 1). Gambaran struktural genom retrovirus akan menentukan mekanisme molekuler dalam mengubah pejamu (host).

Gen gag bertanggung jawab terhadap sintesis protein struktural, gen pol untuk sintesis enzim *reverse transcriptase* sedang env untuk sintesis selubung glikoprotein. Sifat-sifat selubung virus itulah yang paling mempengaruhi sel yang akan diserang. Gen env mengkode glikoprotein (gp) 160 yang terdiri dari gp120 (protein ekstraseluler) dan gp41 (protein virus transmembran). Protein env luar (gp120) merupakan protein yang terdapat pada permukaan luar virus yang berinteraksi dengan molekul CD4 sel T target. Molekul gp120 melekat pada protein transmembran gp41 yang mengikat gp120 pada membran. Molekul gp41 berfungsi pada fusi sel penjamu dengan virus. Setelah memasuki sel target, proses aktivitas reverse transkriptase terjadi, di mana genom RNA virus dikopi menjadi DNA rantai rangkap (protein gag). Setelah proses aktivitas reverse transkriptase, DNA HIV memasuki nukleus dan

dengan bantuan enzim integrase dari virus, akan berintegrasi ke dalam DNA sel target. Setelah terintegrasi ke dalam DNA sel, maka pengaturan ekspresinya akan mengikuti pengaturan ekspresi pejamu. Gen tat mengkode protein regulator positif bersifat kuat yang dapat meningkatkan ekspresi gen, juga meningkatkan level RNA HIV dan protein dalam sel. Protein nef merupakan regulator negatif terhadap ekspresi gen virus. Pengaturan aktivitas sel, selain protein virus juga protein seluler berperan dalam mengatur transkripsi gen dan mempengaruhi derajat ekspresi HIV. Faktor seluler pada bagian DNA tertentu di LTR (*long terminal repeat*) yang bertindak sebagai promoter.

Cytokine seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan IL-2 dapat menstimulasi produksi faktor seluler pada sel T, sehingga produksi virus meningkat dari keadaan laten atau kronik menjadi aktif (Rabson, 1990). Pada penderita yang terinfeksi virus AIDS defek imun yang pertama mengenai sel T CD4, sebaliknya sel Tc/Ts CD8 meningkat jumlahnya. Hal ini diduga karena tubuh berusaha mengeliminasi virus (Rabson, 1990). Walaupun CD8 jumlahnya meningkat tetapi fungsinya tidak normal karena tidak adanya sinyal CD4 (IL-2), IFN yang normal. Sel NK fungsinya juga menurun pada infeksi HIV. Sel NK yang berfungsi tidak normal mungkin juga disebabkan tidak adanya induksi normal dari sel Th. Ternyata aktivitas sel NK dapat dikembalikan setelah pemberian IL-2 (Zunich & Lane, 1990). Selain itu terjadi aktivasi sel B poliklonal, yang disebabkan ketidakmampuan memberikan respons untuk menghasilkan antibodi spesifik setelah adanya antigen, berupa hiper-aktivitas poliklonal, hipergamaglobulinemia dan imun kompleks yang beredar meningkat. Jenis Ig yang meningkat terutama IgG, namun antibodi spesifik terhadap antigen HIV sangat rendah dibandingkan normal setelah imunisasi dengan *key hole limpet hemocyanin* (KLH) (Zunich & Lane, 1990). Fungsi sistem retikuloendotelial khususnya monosit atau makrofag juga menurun (Rabson, 1990). Dengan menggunakan monoklonal antibodi terhadap penanda permukaan sel, jumlah CD4 dan CD8 pada darah tepi dapat ditentukan. Pasien terinfeksi HIV mempunyai sel CD4 kurang dibanding normal.

Pasien dengan infeksi oportunistik atau sarkoma kaposi menunjukkan jumlah CD4⁺ yang sangat rendah. Tidak hanya dari segi kuantitatif tetapi dari segi kualitatif juga menurun. Pada limfosit yang diisolasi dari orang normal, sel dapat berproliferasi bila diberi rangsangan mitogen atau antigen secara *in vitro*, yang menghasilkan transformasi sel muda (blas). Kemampuan respons proliferasi dapat dihitung dengan menghitung Tritiated thymidine yang diambil oleh DNA pada saat pembelahan respons proliferasi yang rendah dibandingkan normal.

Perubahan imunologik yang dapat diamati pada AIDS terlihat pada tabel berikut :

Seluler :

- Anergi tes kulit reaksi tipe lambat (*delayed hypersensitivity*).
- Limfopenia, jumlah sel T total menurun. .
- Jumlah sub populasi sel Th CD4⁺ menurun.
- Jumlah sub populasi sel Ts/Tc CD8⁺ meningkat.
- Rasio sel Th : sel Ts menurun.
- Respons proliferasi sel T terhadap mitogen dan antigen menurun.

Humoral :

- Sel B jumlah normal.
- Serum IgA dan IgG kadarnya meningkat.
- Kompleks imun yang beredar jumlahnya meningkat.

(dari Fahey, 1985)

Perubahan sel dan kemampuan proliferasi pada penderita AIDS dengan infeksi oportunistik dan sarkoma kaposi dibandingkan orang normal.

Subpopulasi sel T	Pasien		Normal
	Infeksi Oportunistik	Sarkoma Kaposi	
Ratio Th : Ts	0,46	0,15	1,72
ThCD4 % rata-rata pada PBL	20	27	48
TsCD8 % rata-rata pada PBL	44	48	28
harga absolut :			
Th/mm ³	236	280	771
Ts/mm ³	536	561	485

Kemampuan proliferasi	Pasien		Normal
	Infeksi Oportunistik	Sarkoma Kaposi	
Phytohemaglutinin (1 mg/ml)			
Cpm x 10 ⁻³	12,7	23,0	54,5
CD 10	20	5	10
HLA-DR % positif	25	24	14

(dikutip dari Gottlieb, 1983)

Jumlah sel CD8⁺ (Ts/Tc) biasanya meningkat oleh karena memberi respon terhadap infeksi virus dan jumlahnya meningkat di semua tahap infeksi HIV (Zunich dan Lane, 1990). Sel TsCD8⁺ berperan dalam pengaturan negatif produksi antibodi dan perkembangan sitotoksitas Tc spesifik. Sebaliknya aktivitas TsCD8 diatur oleh sel CD4-Th yang akibat infeksi HIV jumlahnya menurun. Sel NK fungsinya juga menurun pada infeksi HIV. Aktivitas sel NK ternyata dapat dikembalikan dengan diberi IL-2. Disebutkan bahwa gp160 merupakan protein virus yang bersifat paling imunogenik. Sehingga rekayasa vaksin terhadap selubung virus merupakan tujuan pembuatan vaksin yang diharapkan dapat melindungi tubuh terhadap infeksi virus.

Vaksin yang diproduksi diharapkan dapat mengaktifkan limfosit T, yang kemudian mampu berproliferasi dan mensekresi IL-2 apabila mendapat rangsangan virus HIV.

Kesimpulan

1. AIDS disebabkan sejenis retrovirus (HIV) yang dapat menyebabkan sel terinfeksi menjadi lisis dan mati.

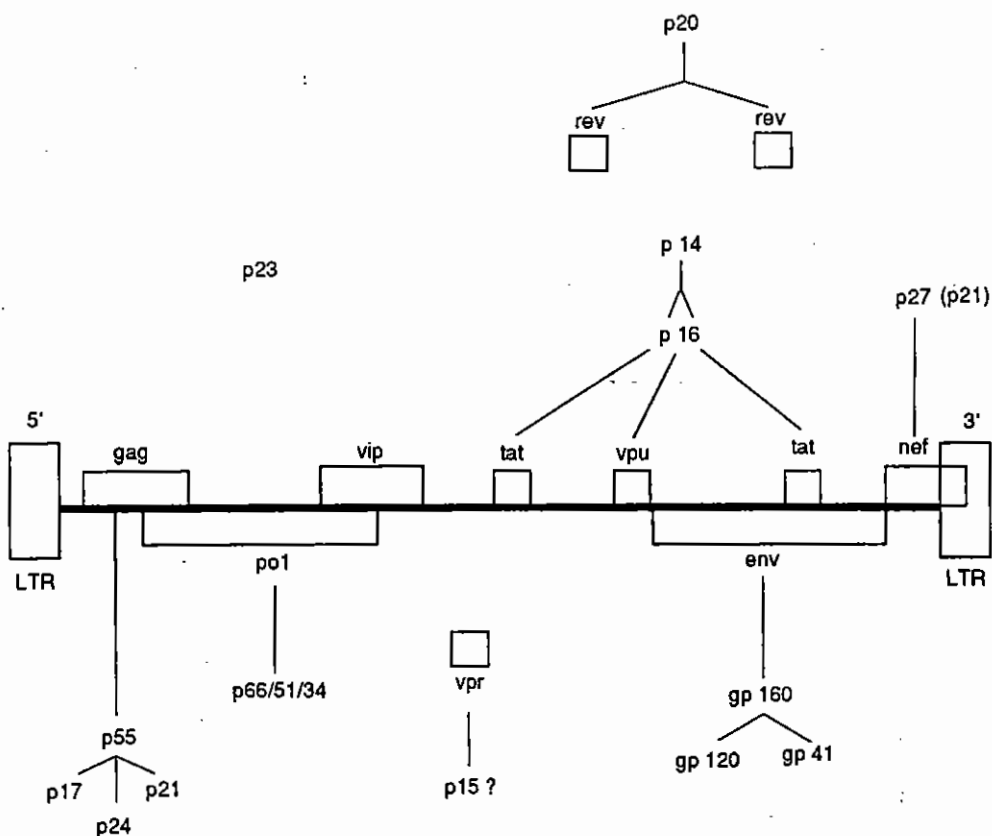
2. Antigen virus (gp 120) merupakan produk gen *env* virus memiliki kemampuan mengikat molekul CD4 yang dijumpai pada beberapa jenis sel seperti monosit, sel T, dan paling dominan pada sel Th.
3. Virus memperbanyak diri (replikasi) di dalam sitoplasma sel T, setelah gen.virus (RNA) dikopi menjadi DNA, selanjutnya akan berintegrasi ke dalam genom pejamu.
Virus dapat tinggal latent di dalam sel sampai sel mendapat stimulasi, yang menyebabkan sel aktif berproliferasi. Stimulasi yang dapat memacu sel adalah infeksi virus, bakteri, parasit, berbagai limfokin seperti IL-2, RNF-(*tumor necrosis factor*), TGF-(*T cell growth factor*) dan lain-lainnya.
4. Akibat sel CD4⁺ terinfeksi HIV, maka pengaturan sentral respon imun menjadi terganggu karena Th CD4 merupakan sel regulator sistem imun. Kerusakan ini menyebabkan sel lain yang dalam aktivasinya dipengaruhi sel Th CD4 ikut terganggu fungsinya. Sel tersebut adalah Ts/Tc CD8⁺, sel NK, sel B, dan monosit, sel T yang lain.
5. Defek fungsi imunologik yang tampak adalah :
 - fungsi Ts (sebagai *down regulator*) terganggu
 - fungsi Tc (reaksi sitotoksitas) menurun
 - fungsi *killing* nonspesifik sel NK menurun
 - aktivasi sel B spesifik menurun walaupun aktivitas poliklonal meningkat sehingga terjadi hypergamaglobulinaemia dan imun kompleks yang beredar meningkat.
 - respon imun seluler terhadap pacuan mitogen seperti PHA menurun di-banding normal.
6. Jadi AIDS berakibat penurunan bahkan kegagalan respon imun spesifik (seluler dan humoral) dan respon pertahanan nonspesifik.

Kepustakaan

- Barre - Sinoussi F. 1984 Isolation of a acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 225 : 840-842.
- Benyamin, E. & Leskowitz, S. 1991 *Immunology. A short course*. Willey and Sons Inc, New York.
- Center of Disease Control (CDC). 1983 Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - New York. *MMWR* 31 : 52.
- Dalgleish, A.G. & Clapham, P.B. 1985 Cell in pathogenesis of AIDS. *Imm. Today* 6 : 71.
- Essex M, Kanki, P.J., Marink, R, Chon, M.J., & Lee T.H. 1990 Antigenic characterization of the human immunodeficiency viruses. 1990. *J. Am. Acad Dermatol.* 22 : 1206-10.
- Fahey, J.L. 1985 AIDS. *Ann. of Int Med.* 99 : 208-220.
- Gallo, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P., & Robert Gurrof, M. 1984 Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus from patient with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224 : 500.
- Greenwood, B.M. 1984 AIDS in Africa. *Immunol. Today* 5: 293-294.
- Gottlieb, M.S. 1983 The Acquired immunodeficiency virus *Ann. of. Int. Med.* 99 : 208-220.
- Lazzarin, A. Parravicini characterization of the human immunodeficiency viruses. *J. Am. Acad Dermatol* 22: 1206-10.
- Livey, J.A. 1984 Isolation of Lymphocytopathic retrovirus from San Fransisco patient with AIDS. *Science* 224 : 506-508.
- Mark, J.L. 1985 More Progress on HTLV family. *Science* 227 : 156-157.

- Morbidity and Mortality Weekly Report. 1985. Provisional Public Health Service Interagency recommendation for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 34 : 1-5.
- Pennington, D.G. 1985 Transmission of AIDS and blood donors AIDS task force. *The Medical J. of Australia* 142 : 312.
- Piot. 1984. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. *The Lancet* 14 : 65-69.
- Rabson, A.B. 1990 HIV. Virology : Implication for the pathogenesis of HIV infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22 : 1196-202.
- Townsend, A. 1985 Molecules at work on the T cell surface. *Inm. Today.* 6 : 68-70.
- Vierra, J. Frank, E., & Landesman, S. 1983 Acquired immunodeficiency in Haitians. *The New Engl. J. of Med.* 308 : 1419-1420.
- Wells, K.H., & Poiesz, B.J. 1990 Biology of Retroviruses : detection, molecules, biology, and treatment of retroviral infection. *J. Am. Acad Dermatol.* 22 : 1175-95.
- Ziegler, J.B. Johnson, R.O., Cooper, D.A., & Gold, J. 1985 Postnatal of AIDS associated retrovirus from mother to infant. *The Lancet.* 20 : 896-898.
- Zunich, K.M., & Lane, H.C. 1990 The immunology of HIV infection. *J. Am. Acad Dermatol.* 22 : 1202-5.

Lampiran 1

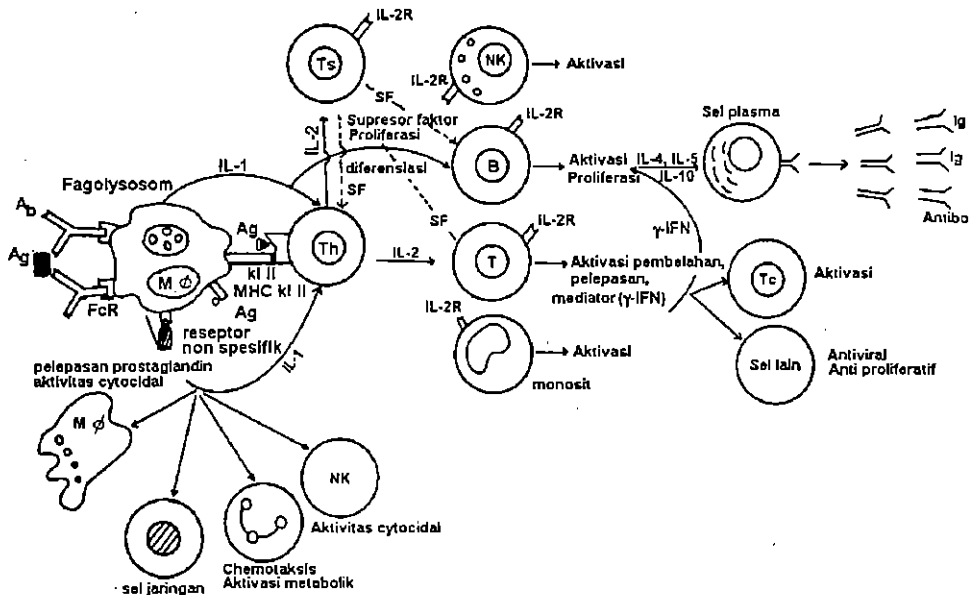
**Gambar genom proviral HIV-1 dan produk proteinnya.**

Selain gen struktural yang digunakan untuk replikasi retrovirus (gag, pol, env), genom HIV mengkode protein regulator non struktural (tat, rev, dan nef), dua buah protein dibutuhkan untuk pembentukan virion dan pemasakannya (vif/vif dan vpu) dan sebuah protein yang fungsinya belum diketahui (vpr).

(Dikutip dari Wells *et al.*, 1990)

Lampiran 2

Skema interaksi seluler respon imun



Keterangan Skema :

Antigen Presenting Cell (APC) dapat mempresentasikan antigen bersama antigen MHC kelas II kepada sel T_h . Makrofag memakan antigen melalui reseptor non spesifik, diproses di dalam sitoplasmanya kemudian dipresentasikan sebagian di permukaannya bersama dengan kelas II (sinyal pertama).

APC yang teraktivasi antigen akan menghasilkan IL-1 yang mempengaruhi sel T (sinyal kedua), sel B dan sel-sel lain. Sel T_h kemudian akan menghasilkan berbagai limfokin, T_{H-1} menghasilkan IL-2 dan γ -IFN sedang T_{H-2} akan menghasilkan IL-4, IL-5, IL-10 yang kemudian akan mempengaruhi berbagai sel lain untuk aktif.

Sel T_s akan diaktifkan oleh IL-2, namun selanjutnya dapat mengerem aktivasi sel T_h $CD4^+$, sel B maupun sel T_c . (modifikasi dari Roitt, 1989).

Lampiran 3

Sel-sel yang dapat terinfeksi HIV.

Berbagai sel mengekspresikan molekul CD4 pada permukaannya :

Sel haemopoetik

limfosit T helper /inducer.

limfosit B EBV (+)

EBV (-)

monosit/makrofag

sel dendritik folikuler

sel dendritik darah tepi

sel langerhans

sel sumsum tulang (prekursor)

Sel saraf sentral

sel glia

sel neuron fetal

astrosit

oligodendrosit

endotel kapiler

Sel lain

sel Kupffer, sel epitel sinusoid (liver)

sel epitel usus

fibroblas

Sel non human :

CD8⁺ CD4⁻ limfosit T monyet rhesus

sel T kelinci, makrofag *cell line*