

**MHC SEBAGAI FAKTOR GENETIK PENENTU
DALAM TRANSPLANTASI**

OLEH :

Dr. Henny Kartikawati. D.

Pembimbing :

Dr. Pudjadi, SU

Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

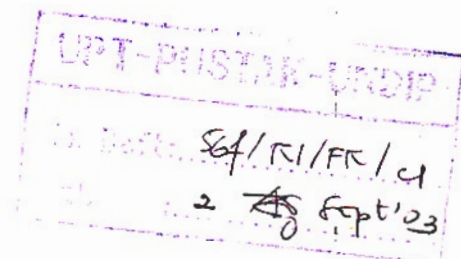
2001

DAFTAR ISI

1. Pendahuluan	1
2. MHC sebagai faktor penentu dalam transplantasi	3
3. Mekanisme Pengenalan dan penolakan	5
4. Daftar Pustaka	8

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1 Susunan Molekul MHC	2
2. Gambar 2. Pemetaan MHC	2
3. Gambar 3. Pemetaan MHC dalam kromosom	3
4. Gambar 4. Mekanisme Pengenalan secara langsung	6
5. Gambar 5. mekanisme Penolakan secara tidak langsung	7



C SEBAGAI FAKTOR GENETIK PENENTU DALAM TRANSPLANTASI

A. Pendahuluan

Sistem imun kita secara terus menerus berperang melawan virus, bakteri maupun patogen yang lain. Sudah lama diketahui bahwa interaksi dari antigen, MHC dan reseptor sel T yang bisa membuat tubuh mampu menghadapi serangan asing. Namun bagaimana interaksi tersebut sebenarnya terjadi baru diketahui setelah ditemukan struktur dari MHC melalui x-ray crystallographic.^{3,4}

Tahun 1987 penjelasan dari struktur HLA-A2, suatu human histocompatibility antigen kelas I dipelajari dan diketahui sebagai molekul MHC kelas I dan hubungannya dengan protein pengikat .

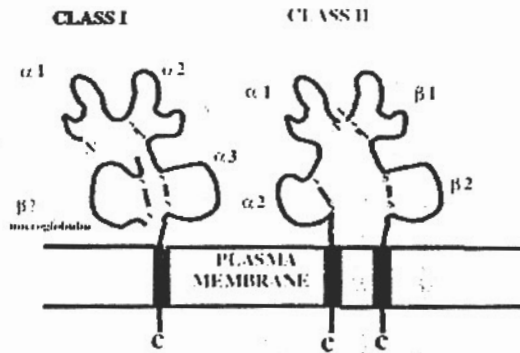
Pada semua vertebrata ada suatu regio genetik dimana sangat berperan dalam penerimaan terhadap jaringan donor (graft) , regio ini dikenal sebagai MHC. Kembar identik bisa saling bertukar jaringan lebih mudah dibandingkan dengan saudara kembar yang tidak identik. Walau ada juga lokus minor Histocompatibility yang bisa berpengaruh terhadap graft namun sangat lemah.

MHC ini tidak hanya berperan dalam melawan infeksi namun juga bertanggung jawab terhadap penolakan dari transplantasi jaringan kulit dan penyakit auto imun dimana melibatkan sel T yang bingung dalam pengenalan.

Gen dari MHC dan produknya dibagi menjadi 2 kelas berdasarkan struktur kimianya dan kemampuan biologiknya. Struktur ke- 2 dan ke-3 dari 2 protein MHC ini hampir sama dengan fungsi yang berbeda. MHC kelas I dibentuk oleh 1 rantai berat (45 kD) dan 1 rantai ringan yang disebut β 2 mikroglobulin (12 kD) .

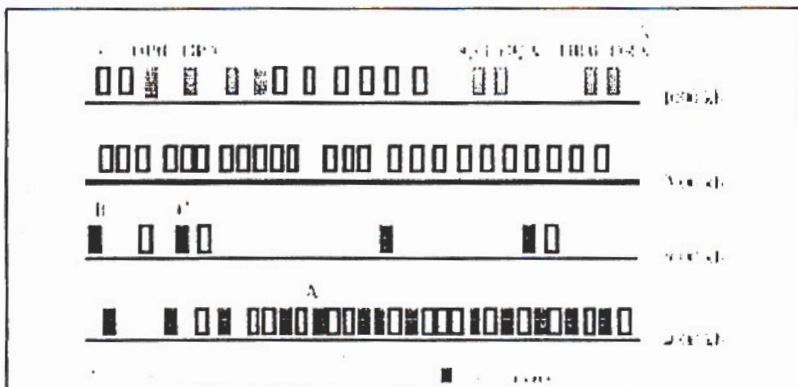
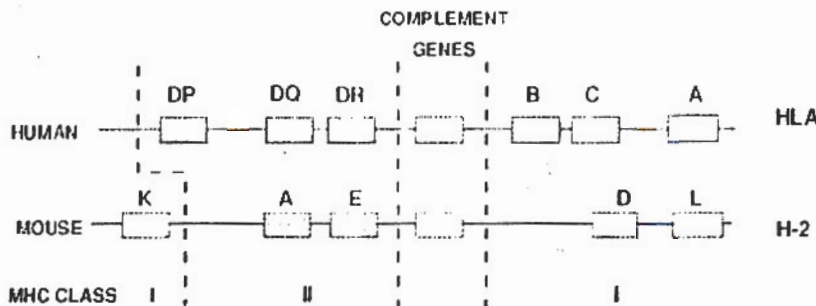
Molekul MHC kelas II tidak memiliki β 2mikroglobulin dan terdiri dari 2 rantai dengan ukuran hampir sama yaitu α & β (34 dan 30 kD).^{3,4}

Molekul MHC kelas I terdiri atas 4 bagian yang akan mengikat domain. 4 bagian ini meliputi α 1, α 2, α 3 dan β 2 mikroglobulin (β 2m). Fungsi dari α 1 dan α 2 adalah sebagai protein pengikat , sedangkan α 3 dan β 2m akan mengikat domain imunoglobulin pertama dan imunoglobulin kedua (Parham 1989).



Gambar 1. Susunan molekul MHC

Pada manusia maupun mencit dan hampir pada semua spesies tiap klas dari MHC diwakili oleh lebih dari satu lokus (polygeny); pada manusia disebut HLA (Human Leucocyte Antigen). Lokus dari kelas I adalah HLA-A, -B and -C dan pada kelas II lokusnya adalah HLA-DR, -DQ and -DP. Semua pemetaan dari gen MHC ini berada dalam suatu regio tunggal dari kromosom tertentu. (makanya diistilahkan sebagai Complex).^{1,4}



Gambar 2. Pemetaan MHC

Keterangan gambar 2 :

1. gen gen MHC kelas I dan kelas II
2. Gen-gen yang terlibat dalam proses pengenalan antigen
3. Gen-gen yang terlibat dalam aspek inflamasi & komplemen.
4. Gen-gen yang punya peranan dalam sistem imun

Pemetaan MHC pada manusia dan mencit sudah dapat dijelaskan melalui kloning, pemetaan dan sequencing. Semua lokus dari MHC ini diekspresikan secara co-dominan, yaitu sepasang allele diturunkan dari satu ayah dan satu ibu bisa terekspresikan pada tiap sel. Dan pada sekitar 97 % kasus rantai complex MHC ini diturunkan secara intact dimana tanpa adanya rekombinasi, suatu set dari allele MHC ditemukan pada kromosom yang sama yang sering disebut-sebut sebagai haplotype⁴



Gambar 3. Pemetaan MHC pada kromosom

B. MHC sebagai faktor penentu dalam transplantasi

Transplantasi adalah pengenalan material biologik dari organ, jaringan, sel, cairan kepada suatu organisme. Kita bisa membedakan 3 hal yang penting mengenai hubungan antara material yang ditransplantasikan dengan recipient.

1. Sinergik transplantasi : berasal dari individu yang kembar secara genetik, bisa 2 orang kembar identik, bisa dari individu yang sama.
2. Allogenic transplantasi : dari satu individu ke lain individu dengan spesies yang sama.

3. xenogenik transplantasi : antara 2 individu yang berbeda spesiesnya.

Biasanya transplantasi sinergik tidak menimbulkan problem imunologik, namun allogenik dan xenogenik transplantasi hampir selalu dirusak oleh proses imunologik jika tidak dilakukan tindakan-tindakan untuk melumpuhkan proses imunologik ini.

Pada dasarnya transplantasi ditimbulkan oleh 2 masalah utama yaitu :

- 1) variasi genetik pada MHC dan minor histocompatibility yang berbeda antara donor dengan recipient
- 2) Pengenalan imunologik terhadap variasi protein .⁴

1) variasi genetik yang berbeda antara donor dengan recipient

variasi genetik antara 2 individu mengakibatkan perbedaan pembentukan urutan protein , hal ini merupakan problem utama dari transplantasi. Pada Homo sapiens outbreed adanya allelic polimorfisme sangat perlu dipertimbangkan. Sampai sekarang kita belum dapat memperkirakan berapa banyak urutan protein yang bervariasi dari suatu individu dibandingkan individu yang lain,,namun yang jelas pasti lebih dari seratus protein , mungkin beberapa ribu jenis protein yang berbeda. Apalagi jika pada individu yang berbeda spesies maka pasti lebih banyak lagi perbedaan proteinnnya. Suatu mencit yang identik kecuali pada suatu lokus saja yang berbeda. Tikus BA sama dengan tikus B kecuali pada suatu lokus diturunkan dari tikus A. Pada akhirnya tikus BA akan menolak jaringan transplant dari tkus B , namun bisa menerima jaringan transplant dari tikus A

Gen MHC kelas II sering disebut sebagai gen imun respon sedangkan gen MHC kelas I sering disebut gen penentu transplantasi yang bisa menentukan diterima atau ditolaknya jaringan donor.

2) Pengenalan Imunologik terhadap variasi protein

Perbedaan genetik pada donor dan resipien hanya dianggap penting jika menimbulkan incompatibilitas. Hampir semua transplantasi allogenik menimbulkan penolakan imunologik. Pada penelitian awal allotransplantasi pada

tikus, pada regio tertentu dimana tidak identik susunan genetiknya maka selalu menampakkan penolakan yang cepat terhadap jaringan yang ditransplantasikan, bahkan jika perbedaan genetiknya antar 2 individu ini hanya pada regio ini.

Dengan demikian regio ini dinamakan regio Major Histocompatibility Complex (MHC). Sekarang kita tahu regio ini dimiliki semua vertebrata dan sangat bervariasi susunannya, maka pada 2 individu yang outbreed dapat dipastikan terjadi perbedaan pada regio ini kecuali mereka adalah kembar identik (monozygote).

Namun demikian hal ini tidak sepenuhnya demikian, pada regio MHC yang identikpun transplantasi bisa ditolak karena adanya lokus minor histocompatibility. Perbedaannya dengan MHC hanya pada minor histocompatibility penolakannya membutuhkan waktu lebih lama dan tingkat kerusakannya lebih rendah.

C. Mekanisme Pengenalan dan Penolakan

Ada tiga bentuk dasar pengenalan yang membuat recipient tahu bahwa jaringan yang ditransplantasikan adalah antigen asing.

- a. Pengenalan oleh antibodi
- b. Pengenalan terhadap MHC asing oleh sel T (Pengenalan secara langsung/ direct recognition).
- c. Pengenalan oleh lokus minor histocompatibility (Pengenalan tidak langsung/ Indirect recognition)

Akibat dari mekanisme 3 pengenalan ini maka kerusakan yang timbul berbeda dalam waktu munculnya penolakan, tingkat kerusakan sel/ jaringan dan mekanisme efektor yang teraktivasi pun berbeda. Sehingga muncul 3 macam reaksi penolakan :

1. Penolakan hiperakut

Tipe penolakan ini muncul sangat cepat dan mengakibatkan kerusakan hanya dalam hitungan menit atau jam setelah kontak. Banyak muncul pada

transfusi darah karena terjadi reaksi dari sel darah donor terhadap antibodi yang ada pada recipient.

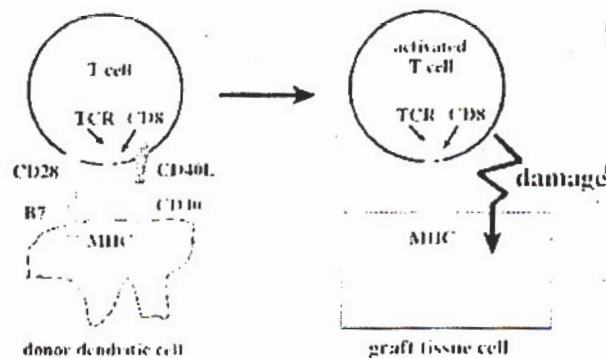
2. Penolakan akut

Ini merupakan hambatan utama secara immunologis pada allotransplantasi, disebabkan karena pengenalan sel T terhadap jaringan transplantasi. Ada 2 model pengenalan yang terjadi pada reaksi penolakan tipe akut ini yaitu :

A. Pengenalan secara langsung oleh allo MHC

Seperti sudah dijelaskan sebelumnya ada suatu cluster gene yaitu MHC yang mempunyai peranan yang sangat dominan dalam histocompatibility. Dalam konteks transplantasi atribut utama dari MHC adalah mengakibatkan terjadinya penolakan secara cepat terhadap jaringan transplantasi dengan MHC non identik serta mengakibatkan selalu ditolaknya jaringan tersebut, mengapa hal ini terjadi? jawabannya adalah tiap individu memiliki sejumlah besar sel T yang sangat reaktif terhadap produk dari allo MHC. Sehingga tidak diragukan lagi ini akibat terjadinya ikatan antara sel T dan MHC.¹

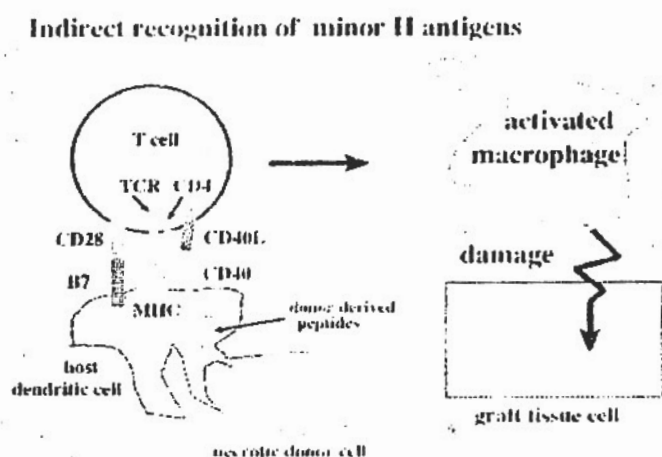
Direct recognition of donor MHC molecules



Gambar 4. mekanisme Pengenalan secara langsung

B. Pengenalan secara tidak langsung dari antigen transplantasi minor.

Pada graft yang MHC nya identik dengan MHC recipient, masih bisa terjadi penolakan secara akut oleh sel T karena adanya antigen minor (Minor Histocompatibility). Namun reaksi yang muncul agak berbeda dengan Pengenalan secara langsung, yaitu penolakannya lebih lambat daripada MHC.¹



Gambar 5. Mekanisme Penolakan secara tidak langsung

3. Penolakan kronik

Berbeda dengan penatalaksanaan penolakan akut jaringan transplant, penolakan kronik ini belum pernah bisa diatasi dalam 25 tahun kebelakang. Mungkin disebabkan karena penolakan kronik jaringan ini mekanismenya masih belum diketahui dengan jelas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harlan DM, The Future of Organ and Tissue Transplantation, JAMA ; Washington DC 1999, vol 282:1076-1083
2. Winoto A, Immunogenetics & MHC ; Molecular Immunology MCB Jakarta; 1998; 23-25
3. Abbas AK, Cellular and Molecular Immunology; The Major Histocompatibility Complex; Saunders company; Philadelphia ;3-th edition;1997 : 97-113
4. cited from [http : //www.Ultrahet.com/~jkimbal/BiologyPages/T/Transplant.html](http://www.Ultrahet.com/~jkimbal/BiologyPages/T/Transplant.html).