

Peran Sel T-Helper 17 pada Asma

Arry Setyowati, Jatu Aphridasari

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret,
RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Asma merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia dengan peningkatan prevalensi di beberapa negara. Gangguan inflamasi saluran napas kronik pada asma melibatkan banyak sel dan elemen seluler. Inflamasi pada asma dipicu oleh respon limfosit T helper cell (Th)-2. Sub-set sel Th yang menghambat fungsi Th -1 dan Th-2 telah ditemukan, yaitu Th-17. Sel T-helper 17 memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan interleukin yang relatif baru yakni IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (juga disebut IL-25), IL-17F, IL-9, IL-15 dan IL-26. Sel T-helper 17 yang memproduksi sel-sel IL-17 dan sitokin lainnya bekerja pada bronkokonstriksi saluran napas. Interleukin-17 mempunyai peran penting dalam respon imun dan peradangan dengan mengatur ekspresi berbagai mediator inflamasi termasuk sitokin, molekul adhesi, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Napas berat berkorelasi dengan saluran hipersensitivitas ekspresi Th-17. Berbagai molekul yang mengatur diferensiasi sel atau stabilisasi Th-17 bisa menjadi target untuk mengurangi ekspresi aktivitas IL-17 yaitu blokade IL-5, penghambatan produksi IL-17, penghambat inhibitor kinase, faktor transkripsi, penghambat phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor statin, VEGF, steroid, resolvin E1, dan vitamin D. Investigasi dan regulasi diferensiasi sel, Th-17 memberikan cara terapi baru asma. (*J Respir Indo*. 2016; 36: 257-66)

Kata Kunci: Sel T-helper 17, asma

The Role of T-Helper 17 Cells in Asthma

Abstract

Asthma is a worldwide health problem with increasing prevalence in several countries. Inflammatory disorders of chronic breath channel on asthma involves a lot of cells and cellular elements. Inflammatory tract in asthma is triggered by response of lymphocytes T helper cell (Th)-2. Three sub-sets of Th cells that inhibit the function of Th -1 and Th-2 have been found, that is Th-17. T-helper 17 cells whice produces cells of various pro-inflammatory cytokine, TNF- α , IL-1 β , IL-6, and interleukins is a relatively new IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (also called IL-25), IL-17F, IL-9, IL-15 and IL-26. Th-17 producing cells of IL-17 and other cytokines that act on the breath channel bronchoconstriction. Interleukin-17 played an important role in the immune response and inflammation by regulating the expression of various inflammatory mediators including cytokines, adhesion molecules, kemokin, and growth factors. Heavy breathing is correlated with hypersensitivity channels of expression Th-17. A variety of molecules that regulate cell differentiation or stabilization of Th-17 can be a target for reducing the expression of IL-17 i.e. blockade activity IL-5, IL-17 production modulation, an inhibitor of kinase inhibitors, transcription factors, an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme inhibitor, statin, VEGF, steroids, resolvin E1, and vitamin D. Investigation and regulation of cell differentiation, Th-17 offers new ways for asthma therapy. (*J Respir Indo*. 2016; 36: 257-66)

Keywords: T helper 17 cells, asthma.

Korespondensi: Arry Setyowati

E-mail: arif.hasanudin8405@gmail.com; **Hp:** 0271-639248

PENDAHULUAN

Asma merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, diperkirakan 300 juta orang menderita asma. Prevalensi asma secara global berkisar 1%-18% dari seluruh populasi di negara yang berbeda. Terdapat bukti yang kuat bahwa prevalensi asma terus meningkat di beberapa negara.¹ Prevalensi asma sebesar 13/1000 penduduk, bronkitis kronik 11/1000, dan obstruksi paru 2/1000 tahun 1995 di seluruh Indonesia. Penelitian yang dilakukan di 37 puskesmas di Jawa Timur terhadap 6.662 responden usia 13-70 tahun menunjukkan prevalensi asma sebesar 7,7% dengan rincian laki-laki 9,2% dan perempuan 6,6%.²

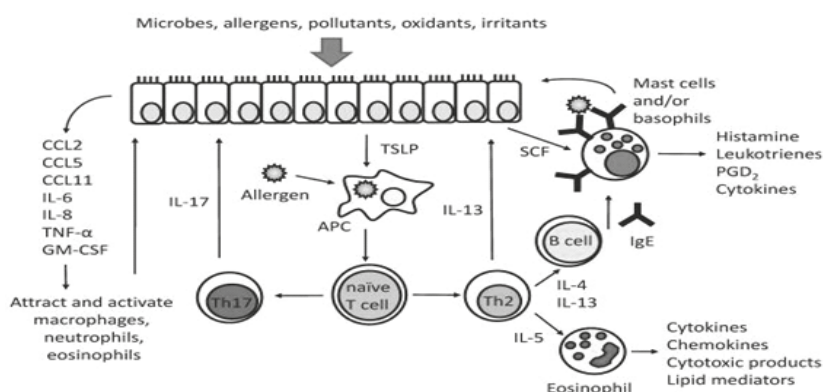
Asma merupakan penyakit yang belum dapat sembuh secara total, tetapi bisa dikontrol supaya stabil dan tidak timbul serangan.³ Inflamasi saluran napas pada asma dipicu oleh respons limfosit T. Paradigma Th-1/Th-2 sangat penting pada mekanisme molekular dan selular asma. Sub-set sel Th ketiga yang menghambat fungsi Th-1 dan Th-2 telah ditemukan yaitu Th-17. Investigasi, diferensiasi dan regulasi sel Th-17 menawarkan cara baru untuk terapi asma.⁴ Tinjauan pustaka ini akan membahas peran sel Th-17 pada asma.

PATOGENESIS ASMA

Patogenesis inflamasi kronik bergantung interaksi sel T dengan jaringan atau sel inflamasi.^{5,6} Beberapa tipe sel muncul pada asma yang berat dan mampu memproduksi beberapa mediator inflamasi. Sel tersebut adalah neutrofil, eosinofil, sel epitel bronkus, dan makrofag yang berperan menarik neutrofil ke

dalam saluran napas.^{7,8} Patologi penyakit hampir sama pada semua bentuk asma, tetapi pada asma berat terdapat peningkatan neutrofil, lebih banyak saluran pernapasan kecil yang terlibat, dan lebih banyak perubahan struktural yang terjadi.¹

Inflamasi saluran napas pada asma memicu limfosit sel Th-2. Sitokin yang dilepaskan Th-2 penting untuk sintesis IgE, produksi kemokin, eosinofilia saluran napas, hiperplasi otot polos, produksi mukus, dan hiperresponsivitas saluran napas.⁴ Faktor lingkungan dan inflamasi mengaktifkan epitel pernapasan untuk melepaskan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) yang menarik mediator inflamasi lain ke paru. Sel dendritik menginduksi diferensiasi sel T menjadi sel Th-2 dan sel Th-17. Sel Th-2 menginduksi IgE dari sel B melalui stimulasi interleukin (IL)-4 dan IL-13. Imunoglobulin E mengikat reseptor pada permukaan sel mast dan atau basofil kemudian melepaskan mediator yang menyebabkan bronkokonstriksi dan meningkatkan respons inflamasi. Sel Th-2 memproduksi IL-5 yang menimbulkan eosinofilia. Mediator inflamasi yang dilepaskan eosinofil, sel T, makrofag, dan neutrofil mengakibatkan kerusakan saluran napas, bronkokonstriksi, stimulasi jalur inflamasi sel epitel, dan *remodelling* paru. Interleukin-17 yang diproduksi oleh sel Th-17 memicu sel epitel menghasilkan *chemokine ligand* (CCL) 2, CCL5, CCL11, IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) yang merupakan kemoatraktan dan mengaktifasi makrofag, neutrofil, dan eosinofil.⁹ Patogenesis asma terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Patogenesis asma

Keterangan: CCL: *chemokine ligand*, GM-CSF: *granulocyte macrophage colony stimulating factor*, PGD₂: prostaglandin D₂, SCF: *stem cell factor*, TNF: *tumor necrosis factor*, IL: interleukin, TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*, APC: *antigen presenting cell*.

Dikutip dari (9)

SEL T-HELPER 17

Sub-set ketiga sel T yang memperlihatkan fungsi yang berbeda dari sel Th-1 dan Th-2 telah ditemukan yaitu Th-17.⁴ Sel Th-17 mengekspresikan faktor transkripsi *related orphan receptor* (RORC) dan menghasilkan IL-17A, IL-17F, dan IL-22.¹⁰

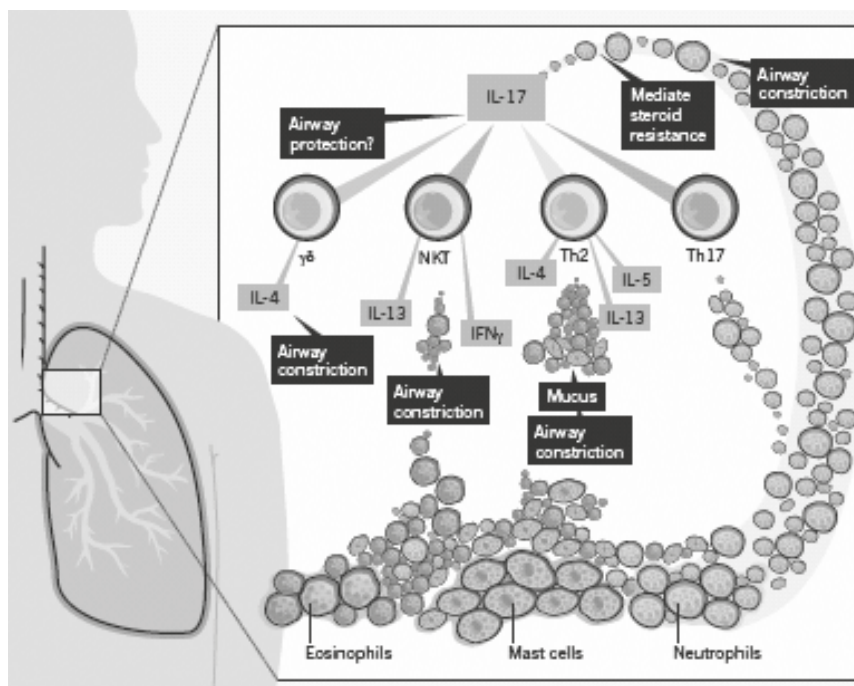
Sel Th-17 pada manusia adalah hasil ekspresi faktor transkripsi RORC pada permukaan reseptor IL-23, reseptor kemokin CCR6, dan reseptor lektin CD161+.¹⁰ Sel Th-17 berasal dari sel T CD161+, CD8+, dan CD4+ yang dapat dideteksi pada darah tali pusat dan timus dan memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi yaitu TNF- α , IL-1 β , IL-6, serta IL yang relatif baru yaitu IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (juga disebut IL-25), IL-17F, IL-21, IL-22, dan IL-26.^{7,8,10,11}

Interleukin-17 diproduksi terutama oleh sel Th-17, merupakan *glikoprotein disulfida-linked homodimeric* yang terdiri dari 155 asam amino dengan berat molekul 35 kilo Dalton.⁴ Interleukin-17 diklasifikasikan sebagai sitokin pro-inflamasi karena kemampuannya menginduksi ekspresi berbagai mediator inflamasi

terutama yang terlibat dalam proliferasi, maturasi, dan kemotaksis neutrofil.¹¹

Interleukin-17A lebih dikenal sebagai IL-17 dan diidentifikasi sebagai *deoxyribonucleic acid* (DNA) hewan pengerat yang bernama *cytotoxic T – lymphocyte – associated antigen* (CTLA)-8 pada tahun 1993.^{4,11} Sumber IL-17 yang lain adalah sel Th-2, sel T CD8+ , sel T $\gamma\delta$, sel NK, eosinofil, neutrofil, makrofag alveolar, dan migrasi monosit. Gambar 2 menunjukkan beberapa sitokin yang memproduksi IL-17.^{3,12}

Diferensiasi sel Th-17 dari sel T naif tergantung pada kombinasi IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23, dan *transforming growth factor*- β (TGF- β). Interleukin-6 memicu sel T CD4+ menghasilkan IL-17 melalui *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Diferensiasi sel T naif menjadi Th-17 dalam memproduksi IL-17A dan IL-21 berkurang karena IL-13. *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) merupakan molekul yang memberi sinyal penting untuk diferensiasi Th-17. Efektor Th-2 diduga bersifat antagonis terhadap sel Th-17, sehingga dapat digunakan untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi lebih berat.¹⁰⁻¹⁴



Gambar 2. Beberapa sitokin yang memproduksi IL-17

Keterangan: Th: T helper, IL: interleukin, IFN- γ : Interferon- γ , NKT: natural killer T.

JALUR SINYAL INTERLEUKIN-17

Reseptor IL-17 adalah suatu struktur yang unik dan tidak homolog dengan reseptor yang dikenal selama ini. Reseptor ini merupakan protein membran tipe I yang terdiri dari 293 asam amino.¹⁵ Reseptor IL-17 adalah IL-17R (dikenal sebagai IL-17RA). Reseptor IL-17 yang lain adalah IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, dan IL-17RE. Toy dkk menyatakan bahwa aktivitas biologis IL-17 tergantung pada pembentukan kompleks reseptor. Kompleks reseptor merupakan sebuah kerangka kerja yang potensial untuk menjelaskan interaksi antara *ligand* IL-17 dan reseptornya.⁸ Kegagalan IL-17RE pada hewan percobaan dengan alergi saluran napas mencerminkan respons IL-17E kurang dibanding IL-17A.^{15,16} Schnyder-Candrian dkk melaporkan bahwa kekurangan reseptor IL-17 pada tikus menunjukkan kurangnya neutrofilia dan eosinofilia setelah pajanan antigen.⁵

Rangsangan signal IL-17 melalui berbagai jalur yaitu jalur NF- κ B, jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan jalur *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K).^{4,8,10,15} Transkripsi faktor ROR γ t meningkat pada asma alergi. Peningkatan ekspresi IL-23 dan ROR γ t berperan pada peningkatan IL-17 pasien asma.¹⁷

PERAN SEL T-HELPER 17 PADA ASMA

Banyak hal yang diperlukan untuk memahami peran sel Th-17 pada asma.^{4,10} Sel Th-17 mensekresi IL-17. Interleukin-17 berperan penting pada respons imun dan inflamasi dengan mengatur ekspresi berbagai mediator inflamasi meliputi sitokin, kemokin, molekul adhesi, dan faktor pertumbuhan. Kemokin berperan penting menarik sel inflamasi dari pembuluh darah ke saluran napas.^{4,9}

Berat hipersensitivitas saluran napas berkorelasi dengan ekspresi Th-17, sehingga Th-17 berperan penting dalam inflamasi karena alergi.^{4,9} Penelitian yang dilakukan Weber menyimpulkan bahwa sel Th-17 berperan pada inflamasi neutrofilia asma akut.⁴ Peran utama sel Th-17 pada sel jaringan menarik dan mengaktifkan granulosit, baik secara langsung melalui produksi IL-8 atau secara tidak langsung dengan merangsang produksi *colony stimulating factors* (CSF) dan CXCL8.¹¹

Sel Th-17 juga berperan pada *airway remodeling*.¹⁵ Sitokin yang diproduksi neutrofil adalah TNF- α , IL-9, TGF- α , TGF- β . *Transforming growth factor*- α dan TGF- β berperan pada proses *airway remodeling* asma berat karena TGF- α menstimulasi proliferasi epitel dan TGF- β berperan menginduksi diferensiasi, proliferasi, dan produksi kolagen fibroblas. Neutrofil berperan pada kerusakan jaringan dengan melepas *reactive oxygen species*, *nitrogen monoxide*, enzim degradasi jaringan yaitu *human neutrophil elastase* (HNE) dan *matrix metalloproteinase* (MMP)-9 serta berperan pada mekanisme perbaikan abnormal.⁷ Neutrofil mensekresi neutrofil elastase, *cathepsin G*, *proteinase 3*, serta mediator yang berperan pada degranulasi sel goblet dan sel glandula submukosa.¹⁰

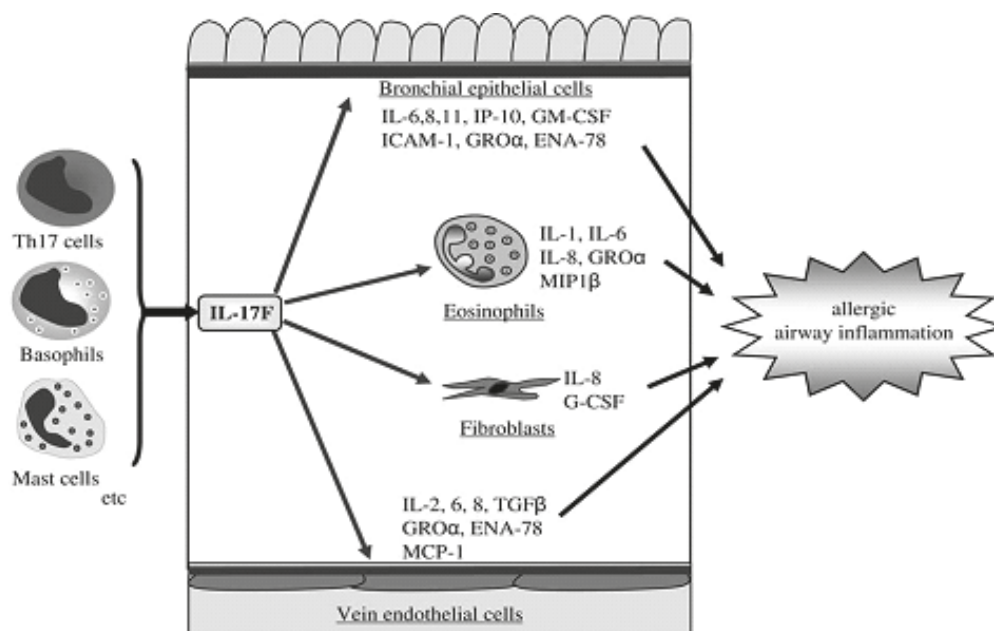
Sel Th-17 merangsang sel epitel dan otot polos bronkus memproduksi IL-8, IL-6, TNF- α , GM-CSF, dan *growth related onkogen*(GRO)- α dengan cara mensekresi IL-17A dan IL-17F.⁸ Sel Th-17 menyebabkan hiperresponsivitas saluran napas dan hiperplasia sel goblet.^{10,19} Interleukin-17 berperan penting pada migrasi neutrofil ke dalam saluran napas.^{4,9} Peningkatan ekspresi IL-17 pada pasien asma ditunjukkan pada sputum, sel paru, cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL), dan darah perifer.⁴ Peningkatan kadar IL-17A *messenger ribonucleic acid* (mRNA) dan jumlah neutrofil sputum yang tinggi terdapat pada pasien asma berat.⁷

Interleukin-17 identik dengan IL-17A. Sebagian besar IL-17A (55%) homolog dengan IL-17F.¹⁰ Interleukin-17A dan IL-17F merupakan asam amino tertinggi, tetapi mempunyai fungsi berbeda. Interleukin-17A terlibat dalam perkembangan autoimunitas yaitu berperan penting dalam pertahanan pejamu melawan bakteri, infeksi jamur, dan tumor, sedangkan IL-17F berperan dalam mekanisme pertahanan mukosa.^{9,17} Interleukin-17A dan IL-17F terlibat dalam inflamasi dan pertahanan pejamu melawan infeksi dengan menginduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi (TNF, IL-1, IL-6, G-CSF, GM-CSF), mengekspresikan kemokin (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2, CCL7), mengekspresikan peptida antimikroba (serum amyloid-A, *lipocalin-2*, *C-reactive protein*, β -*defensins*, s100 proteins), dan mengekspresikan MMP-1, MMP-3, dan MMP-13 pada fibroblas, sel endotel, dan sel

epitel otot polos saluran napas.¹⁷⁻¹⁹ *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* memperlama daya tahan eosinofil dan neutrofil.⁹ Kemokin berfungsi menarik neutrofil yang diduga bertanggung jawab pada inflamasi neutrofilia pasien asma.^{5,18}

Interleukin-17 bersama dengan IL-6 menginduksi produksi mukus yaitu MUC5B dan MUC5AC, menginduksi fibrosis epitel, akumulasi fibroblas, miofibroblas, miosit, deposisi kolagen, mengekspresikan TGF- β , *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan IL-2 pada sel endotel vena.¹⁹ *Transforming growth factor- β* adalah faktor pertumbuhan yang menginduksi proliferasi fibroblast dan sel otot polos saluran napas.⁹ Interleukin-17 menstimulasi sel epitel, endotelial, dan mensekresikan IL-6, IL-8, GM-CSF, dan *prostaglandin* (PG)E2.⁶ Epitel bronkus memproduksi *epithelial-cell derived neutrophil activating protein* (ENA)-78 dan *intracellular molecule adhesion-1* (ICAM-1). Fungsi ENA dan GRO- α sama seperti IL-8 sebagai kemotaksis neutrofil.¹⁸ Fungsi IL-17 pada inflamasi alergi saluran napas ditunjukkan pada Gambar 3.

Interleukin-17E yang dikenal sebagai IL-25 merupakan penguat respons imun Th-2.¹⁸ Interleukin-25 merupakan anggota IL-17 yang diproduksi oleh sel Th-2, sel mast dan sel epitel. Interleukin-25 menginduksi ekspresi IL-4, IL-5, dan IL-13 yang menyebabkan inflamasi eosinofilia, peningkatan produksi IgE, dan hiperesponsivitas saluran napas.^{4,10,15,18} Interleukin-17 bersama IL-1 dan TNF- α meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^{5,15,19} *Vascular endothelial growth factor* menstimulasi angiogenesis dan berperan pada edema saluran napas.⁹ Interleukin-21 yang diproduksi sel Th-17 bertindak dalam umpan balik positif untuk membedakan sel Th-17. Sitokin IL-21 penting untuk diferensiasi sel Th-17 dan bertindak sebagai faktor autoregulasi positif yang menghambat ekspresi faktor transkripsi *forkhead P3* (FOXP3) dan perkembangan sel T *regulator*. Interleukin-22 dilepaskan oleh sel Th-17 dan merangsang produksi IL-10 dan protein fase akut.^{4,10}



Gambar 3. Fungsi IL-17 pada inflamasi alergi saluran napas

Keterangan: Th: T helper, IL: interleukin, IP: *inducible protein*, GM-CSF: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, ICAM: *intracellular molecule adhesion*, GRO: *growth-related oncogene*, ENA: *epithelial-cell derived neutrophil activating protein*, MIP: *macrophage inflammatory protein*, G-CSF: *colony stimulatory factors*, TGF: *Transforming growth factor*, MCP: *monocyte chemoattractant protein*

Dikutip dari (18)

Fungsi kunci biologis IL-17 berkaitan dengan dominasi neutrofil sebagai promotor granulopoiesis, akumulasi neutrofil, dan aktivasi neutrofil.^{4,15,20} Interleukin-17 meningkatkan produksi IL-8 sebagai kemoatraktan neutrofilia yang kuat pada sel otot saluran napas, sel epitel bronkus, fibroblas. Efek kemotaktik IL-17 diblokir oleh antibodi anti-IL-8.⁷ Interleukin-17A dan IL-17F yang diproduksi oleh berbagai jenis sel termasuk sel imun bawaan dan sel imun adaptif akan merespons sitokin TGF- β , IL-6, IL-1, dan IL-23 yang dipresentasikan oleh APC.^{5,7,17} Interleukin-17A dan IL-17F mengaktifkan sel T, sel B, dan makrofag. Sel B akan memproduksi antibodi, sedangkan makrofag akan mensekresi IL-1, IL-6, IL-12, dan TNF. Sel imun adaptif memicu sel epitel, sel endotel, keratinosit, *synoviocyte*, dan fibroblas memproduksi banyak mediator pro-inflamasi yaitu IL-6, IL-8, TNF, G-CSF, CXCL1, CXCL2, MMP, VEGF, *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL), dan peptida antimikroba. Mediator ini mendorong penarikan neutrofil ke lokasi inflamasi, menyebabkan kerusakan jaringan lokal, dan menginduksi neovaskularisasi.¹⁷

Sel Th-17 terlibat dalam patogenesis asma alergi. Terdapat hubungan antara Th-17 dan Th-2 pada asma, baik dalam plasma dan sel mononuklear darah tepi.^{4,15} Limfosit Th-2 dan Th-17 menyebabkan fenotip yang berbeda pada asma. Fenotip klinis asma yang berbeda dapat hidup berdampingan pada pasien yang sama. Sel Th-2 dan Th-17 adalah penyebab utama eosinofilia dan neutrofilia pada asma.¹¹ Penelitian terbaru memperkirakan bahwa perkembangan asma berat berhubungan dengan respons gabungan Th-17/Th-2. Perbandingan Th-17/Th-2 menunjukkan tingkat keparahan penyakit dan berkorelasi dengan ekspresi IL-17A dan IL-17F.¹³

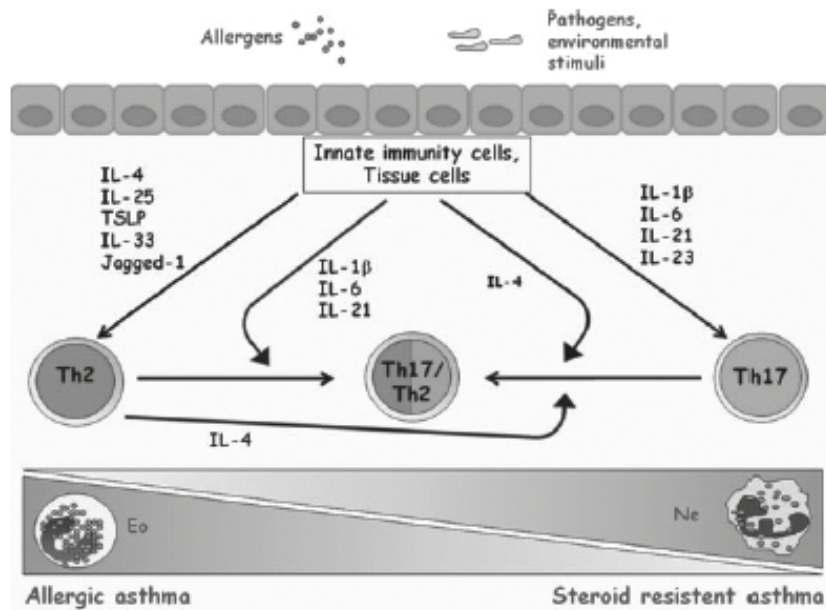
Sel Th-17 memproduksi IL-17 dan sitokin lain yang berperan pada bronkokonstriksi saluran napas. Virus, alergen, asap rokok dan polutan lain memicu proliferasi sel Th-17. Wills-Karp dkk menemukan bahwa sel Th-17 dipicu oleh alergen. Alergen debu rumah menyebabkan timbulnya IL-17 yang

terus-menerus setelah mengaktivasi system C3. Infeksi *respiratory syncytial virus* (RSV) merupakan penyebab asma melalui aktivasi sistem komplemen C3 yang memperburuk kondisi asma.¹²

Peran fungsional IL-17 pada asma yaitu menyebabkan inflamasi neutrofilia tetapi juga menghambat inflamasi eosinofilia.¹⁵ Interleukin-4 yang dihasilkan Th-2 menghambat diferensiasi sel Th-17.⁷ Perbandingan sel Th-17/Th-2 sangat rendah pada individu sehat, sedangkan pada pasien asma berat nilainya signifikan sangat tinggi.¹⁰ Mediator penting diferensiasi sel Th-2 adalah IL-4, IL-25, IL-33, TSLP, dan *jagged-1*, sementara IL-1 β , IL-6, IL-21, dan IL-23 terlibat dalam perkembangan sel Th-17. Limfosit Th-17/Th-2 berasal dari aktivitas IL-4 yang diproduksi oleh limfosit T khusus atau oleh sel kekebalan bawaan.¹⁰ Interleukin-1 β bersinergi dengan IL-23, sedangkan IL-6 mengatur diferensiasi sel Th-17 dan ekspresi sitokin sel Th-17.⁴ Sel Th-17/Th-2 sebagai penyebab fenotip yang berbeda pada asma ditunjukkan pada Gambar 4.

INTERLEUKIN-17A DAN ASMA RESISTEN STEROID

Efek anti-inflamasi kortikosteroid diperkirakan melalui penekanan ekspresi sitokin pro-inflamasi. Efek tersebut disebabkan interaksi kompleks protein antara *glucocorticoid receptor* (GR) dan faktor transkripsi yaitu NF- κ B dan *activated protein-1* (AP-1) yang mempengaruhi ekspresi gen inflamasi dan peningkatan sintesis protein anti-inflamasi yaitu *annexin-1*, IL-10, MAPK *fosfatase-1* (MKP-1). *Nuclear factor- κ B* diaktifkan oleh semua rangsangan berupa TNF- α , IL-1, virus, bakteri, sinar ultraviolet, gangguan sistem imun. Aktivasi reseptor permukaan sel menyebabkan fosforilasi reseptor kinase, sedangkan interaksi antara faktor transkripsi dengan GR menimbulkan efek berbeda pada asetilasi atau deasetilasi histon.^{4,17,21} Resistensi glukokortikoid terjadi melalui mekanisme yaitu berkurangnya jumlah GR, afinitas *ligand* yang berubah terhadap GR, menurunnya kemampuan GR untuk berikatan dengan DNA, atau peningkatan ekspresi faktor transkripsi yaitu AP-1 yang bersaing dengan pengikat DNA.²¹



Gambar 4. Sel Th-17/Th-2, penyebab fenotip berbeda pada asma

Dikutip dari (10)

Sel Th-17 selain menyebabkan neutrofilia juga menyebabkan asma resisten kortikosteroid.⁷ Individu dengan asma berat sering resisten dengan terapi kortikosteroid.¹³ Interleukin-17A dan IL-22 tidak sensitif terhadap hambatan oleh deksametason.²⁰ McKinley dkk menyatakan bahwa sel Th-17 berperan penting dalam perkembangan asma resisten steroid. Tingkat IL-17A dalam sputum pasien asma berat secara signifikan lebih tinggi dibanding kontrol. Tingkat IL-17A ditemukan lebih rendah pada biopsi paru pasien asma ringan.^{14,19} Vazquez-Tello dkk menunjukkan bahwa biopsi pada bronkus tikus dengan menunjukkan peningkatan ekspresi IL-17A dan penurunan ekspresi GR.²⁰ Paparan oleh IL-17A dan IL-17F pada sel epitel *in vitro* secara signifikan meningkatkan ekspresi GR β yaitu suatu reseptor steroid alternatif yang dianggap bertindak sebagai inhibitor negatif dominan GR α , sehingga diperkirakan bahwa resistensi steroid pada asma berat dimediasi oleh regulasi umpan balik GR α dan GR β .^{15,22}

INTERLEUKIN-17 PADA TERAPI ASMA

Berbagai strategi digunakan untuk menurunkan respons IL-17 yaitu dengan menghambat ekspresi molekul yang dipicu oleh IL-17 serta menghambat diferensiasi dan aktivasi sel Th17.⁴ Hambatan IL-17

dapat mengendalikan inflamasi dengan memulihkan regulasi sel T pada asma, sehingga diferensiasi, fungsi efektor, dan regulasi Th-17 menawarkan cara baru untuk mengontrol asma.^{10,22}

Diferensiasi Th-17 diatur oleh IL-1, IL-6, TGF- β , dan IL-23. Interleukin-17 terutama diproduksi oleh Th-17 dengan menginduksi mediator inflamasi yaitu sitokin, kemokin, dan molekul adhesi yang memicu aktivasi neutrofil dan eosinofil yang dimediasi Th-2. Berbagai molekul yang mengatur diferensiasi atau stabilisasi sel Th-17 dapat menjadi target untuk mengurangi ekspresi IL-17 yaitu blokade aktivitas IL-17, modulasi produksi IL-17, inhibitor faktor transkripsi, inhibitor kinase, inhibitor *phosphodiesterase 4* (PDE4), inhibitor VEGF, statin, steroid, *resolvin E1*, dan vitamin D.^{4,12,13} Strategi jalur regulasi IL-17 untuk terapi asma ditunjukkan pada Gambar 5.

Blokade aktivitas interleukin-17

Blokade aktivitas IL-17 dengan anti IL-17 menurunkan jumlah total sel limfosit, neutrofil, IL-4, IL-5, IL-13 pada cairan BAL, dan hiperresponsivitas saluran napas. Cara lain untuk menghambat aktivitas IL-17 dengan menghambat reseptor IL-17 yaitu IL-17RA dan IL-17RC. Terapi menggunakan anti IL-17R menunjukkan penurunan aktivitas IL-17. Terapi menggunakan antibodi monoklonal IL-17RA juga menghambat produksi IL-25.^{4,23}

Modulasi produksi interleukin-17

Interleukin-23 sangat berperan pada fungsi Th-17 dalam memproduksi IL-17. Hambatan IL-23 merupakan strategi terapi asma yang baru dalam menurunkan produksi IL-17. Interleukin-23 diproduksi oleh APC seperti makrofag dan sel dendritik. Netralisasi aktivitas IL-23 dengan antibodi IL-23p19 signifikan menghambat antigen yang dipicu oleh limfosit, eosinofil, dan neutrofil saluran napas serta menurunkan produksi sitokin Th-2 pada saluran napas.^{4,24}

Interleukin-6 adalah pemicu kuat Th-17. McGeachy dkk menyatakan bahwa IL-6 bersama TGF- β merupakan pemicu kuat produksi IL-17, tetapi mampu menahan potensi patogen Th-17 dengan meningkatkan produksi IL-10. Interleukin-6 menjaga keseimbangan sel Th-17 dan regulasi sel T. Hambatan pada IL-6 akan efektif menghambat inflamasi Th-17. Interleukin-1 berperan penting dalam perkembangan sel Th-17 sel dan inflamasi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa reseptor antagonis IL-1 efektif menekan gejala asma pada hewan model. Namun efek terapi reseptor antagonis IL-1 terhadap perkembangan sel Th-17 memerlukan penelitian lebih lanjut. Interleukin-4 dan IFN- γ adalah regulator negatif perkembangan IL-17. Terapi IFN- γ pada tikus yang diberi pajanan alergen menunjukkan penurunan eosinofil.^{4,20}

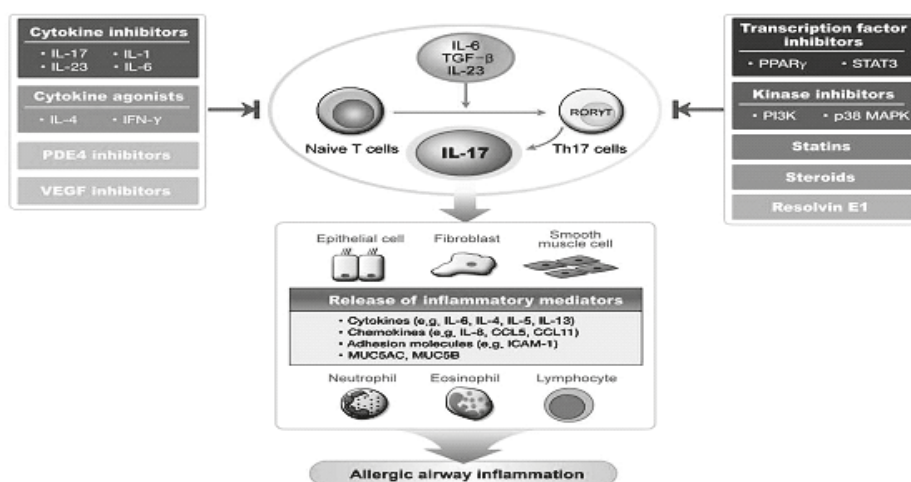
Inhibitor faktor transkripsi

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) adalah reseptor nukleus yang mengatur

ekspresi gen. *Peroxisome proliferator-activated receptors* γ menurunkan sintesis dan pelepasan sitokin pro-inflamasi. Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa pemberian PPAR γ agonists, *rosiglitazone*, dan *pioglitazone* menurunkan ekspresi IL-17 dan Th-2, mengurangi aktivitas eosinofil serta hiperresponsivitas saluran napas. *Signal transducer and activator of transcription 3* adalah faktor transkripsi yang diperlukan untuk respons IL-17. Saleh dkk menyatakan bahwa IL 17 yang dimediasi aktivitas CCL11 menurun akibat kadar STAT3 yang rendah pada sel otot polos saluran napas.^{4,23}

Inhibitor kinase

Phosphoinositide 3-kinase memfosforilasi *phosphorylates phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* membentuk *phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate* yang mengendalikan berbagai jalur signal intraselular. Inhibitor P13K atau transfer gen PTEN mengurangi ekspresi IL-17 dan hiperresponsivitas saluran napas pada model tikus asma yang diinduksi *toluene diisosiyanat*. Interleukin-17 yang memicu pelepasan IL-6 dan IL-8 dihambat oleh inhibitor p38 MAPK dan inhibitor *extracellular signal regulated kinase* (ERK), tetapi signal ERK tidak memberikan efek besar terhadap pelepasan kemokin. Hal ini menunjukkan bahwa inhibitor kinase merupakan jalur potensial untuk target terapi neutrofilia saluran napas yang diperantarai oleh IL-17.^{4,15}



Gambar 5. Strategi jalur regulasi IL-17 untuk terapi asma.

Dikutip dari (4)

Inhibitor phosphodiesterase 4

Inhibitor selektif *phosphodiesterase 4* (PDE4) seperti *roflumilast* dan *cilomilast* merupakan agen anti-inflamasi yang menekan mediator sitokin pro-inflamasi dan mencegah migrasi eosinofil ke saluran napas. Inhibitor PDE4 mencegah inflamasi yang diperantarai eosinofil dan neutrofil.²¹ Mekanisme kerja inhibitor selektif PDE4 yaitu meningkatkan cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) intraselular dengan cara menghambat hidrolisis cAMP, sehingga produksi IL-17 menurun. Penelitian terkini menggunakan sel darah perifer mononuklear dan sel TCD4⁺ menunjukkan bahwa pengobatan menggunakan inhibitor selektif PDE4, ZI-n-91, menekan produksi IL-17. *Roflumilast* menurunkan ekspresi IL-17 mRNA pada saluran napas, menurunkan hipertropi epitel saluran napas, dan menekan fibrosis sub-epitelial. Hasil ini menunjukkan bahwa inhibitor PDE4 mempunyai efek yang menguntungkan dengan menekan produksi IL-17 pada inflamasi saluran napas dan *airway remodeling* pasien asma.⁴

Inhibitor vascular endothelial growth factor

Vascular endothelial growth factor adalah peptida mitogen spesifik sel endotel yang berpotensi meningkatkan vaskulogenesis dan angiogenesis. *Vascular endothelial growth factor* meningkatkan permeabilitas mikrovaskuler, sehingga mendorong migrasi sel inflamasi. Inhibitor reseptor VEGF, SU5416, menurunkan secara signifikan produksi IL-17 dan IL-6 pada cairan BAL. Hambatan signal VEGF oleh *cyclopeptidic vascular endothelial growth inhibitor*, CBO-P11, menurunkan kadar IL-17 pada tikus asma. Inhibitor VEGF diperkirakan memperbaiki inflamasi, hiperresponsivitas saluran napas, mengatur polarisasi sel Th-17, dan produksi IL-17 pada asma.^{4,7,10}

Statin

Agen penurun kolesterol ini terbukti menghambat efek immunosupresif beberapa penyakit imun pada hewan percobaan. Namun mekanisme efek immunosupresi pada asma alergi belum sepenuhnya dipahami. Simvastatin diperkirakan menurunkan neutrofilia saluran napas dan menghambat mediator inflamasi yang diinduksi oleh IL-17. Yeh dkk menyatakan bahwa pengobatan pravastatin pada model tikus asma

akan menekan produksi IL-17, mengurangi eosinofilia saluran napas, menghambat proliferasi, dan produksi sitokin Th-2 serta menekan produksi IgE pada hewan percobaan.⁴

Steroid

Steroid merupakan terapi asma yang paling ampuh saat ini. Interleukin-17 yang memicu pelepasan IL-8, CXCL1, dan CXCL6 pada sel epitel bronkial sensitif terhadap stimulasi reseptor glukokortikoid. Namun penelitian lain melaporkan bahwa deksametason gagal menekan IL-17 dan memicu pelepasan IL-8 pada sel otot polos saluran napas manusia. Deksametason menghambat ekspresi ROR γ t dan diferensiasi sel Th-17 pada hewan percobaan. McKinley dkk menyatakan sel Th-17 yang menyebabkan inflamasi saluran napas dan hiperresponsivitas saluran napas telah resisten terhadap steroid, sehingga terapi asma resisten steroid dengan regulasi produksi IL-17 masih harus dievaluasi.^{4,20}

Resolvin E1

Penelitian epidemiologis menemukan bahwa diet tinggi omega-3 asam lemak dapat menurunkan prevalensi asma. *Resolvin* adalah produk omega-3 asam lemak yang mempercepat perbaikan inflamasi saluran napas dengan menghambat langsung produksi IL-23 dan IL-6. Pemberian *resolvin* E1 menurunkan konsentrasi IL-17 yang dihasilkan sel T. Regulasi respons imun adaptif oleh *resolvin* E1 merupakan strategi terapi asma berat melalui regulasi IL-17.⁴

Vitamin D

Vitamin D mempengaruhi peran sel Th-17 pada pasien asma. Vitamin D memperlambat produksi sitokin yang dihasilkan sel Th-17. Defisiensi vitamin D memicu produksi sitokin oleh sel Th-17. Penelitian pasien anak-anak dengan asma berat yang dirawat di rumah sakit di Costa Rica menemukan kadar vitamin D yang lebih rendah dalam darahnya dibandingkan mereka yang mempunyai vitamin D lebih tinggi.¹²

KESIMPULAN

Asma merupakan penyakit yang belum dapat disembuhkan secara total tetapi hanya bisa dikontrol supaya stabil dan tidak timbul serangan. Inflamasi saluran napas pada asma bersifat kronik dengan

banyak sel dan elemen selular memegang peranan penting. Inflamasi saluran napas pada asma dipicu oleh respons limfosit T. Sel Th-17 merupakan sub-populasi sel Th yang mempunyai kemampuan menginduksi ekspresi berbagai mediator inflamasi yang terlibat dalam proliferasi, maturasi, dan kemotaksis neutrofil. Sel Th-17 berperan pada inflamasi neutrofilia. Perkembangan asma berat berhubungan dengan respons gabungan Th-17/Th-2. Berbagai molekul yang mengatur diferensiasi dan regulasi sel Th-17 menawarkan cara baru untuk terapi asma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: GINA Executive Committee University of Cape Town Lung Institute; 2008.p.2.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2006.
3. Rusmiati A. Penatalaksanaan asma akut berat. In: Susanto AD, Agustina P, Widysanto A, Kosasih A, editors. Naskah lengkap konferensi XII Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta: PDPI; 2010.p. 103-9.
4. Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respiratory Research*. 2010;11:1-11.
5. Weber CB, Akdis B, Cezmi A. T helper 17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:247-54.
6. Mahajan S, Mehta AA. Role of cytokines in pathophysiology of asthma. *IJPT*. 2006;5:1-14.
7. Wegman M. New aspects in the immunopathology of severe asthma. *Agents in Med Chem*. 2009;9:234-45.
8. Vock C, Hauber HP, Wegmann M. The other T helper cells in asthma pathogenesis. *Journal of Allergy*. 2010;10:1-14.
9. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *JAOA*. 2011;7:11-7.
10. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011;66:989-98.
11. Witowski J, Ksia K, Jörres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:567-9.
12. Boushey HA, Corry DB, Fahy JV, Burchard EG, Woodruff PG. Asthma. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005.p.1169-86.
13. Lewkowich IP. IL-17A in asthma-a question of severity. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2:1-7.
14. Maxmen A. Breathing new life into research. *Nature*. 2011;479:20-1.
15. Linden A. Targeting interleukin-17A an orchestrator of neutrophil mobilization in the lungs. *The Open Conference Proceedings Journal*. 2010;1:21-7.
16. Kawaguchi M, Kokubu F, Fujita J, Huang S, Hijawa N. Role of interleukin-17F in asthma. *Inflammation and allergy-drug targets*. 2009;8:383-9.
17. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *J Immune*. 2011;2:149-62.
18. Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, Rothenberg M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol*. 2010;184:1663-74.
19. Buc M, Dzurilla M, Vrlík M, Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma. *Arch Immunol Ther Exp*. 2009;57:331-44.
20. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Rachel B, Kapadia S, Logar A, et al. T helper 17 cells mediate steroid-resistant airway in mice inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Immunol*. 2008;181:4089-97.
21. Adcock IM, Lane SJ. Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation. Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *Journal of Endocrinology*. 2003;178:347-55.
22. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006;368:780-93.
23. Park SJ, Lee KS, Kim SR, Min KH, Choe YH, Moon H, et al. Peroxisome proliferator activated receptor agonist down regulates IL-17 expression in a murine model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2009;183:3259-67.
24. Linden A. Targeting interleukin-17A an orchestrator of neutrophil mobilisation in the lungs. *The Open Conference Proceedings Journal*. 2010;1:21-7.