

Tinjauan Pustaka: Peran TAP dan LMP dalam MHC

Bayu Mahendra

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar

ABSTRAK

Molekul Major histocompatibility complex (MHC) kelas I pada permukaan sel glikoprotein, yang mengikat peptida intraseluler, memproses dan menyajikan peptida pada permukaan sel untuk sel yang terpapar limfosit T sitotoksik. Molekul kelas I berperan penting dalam pengenalan dan perubahan sel yang terinfeksi virus. Sekelompok protein berpartisipasi dalam proses pengenalan antigen, terutama dengan low molecular weight polypeptides (LMPs) dan Transporters with antigen processing (TAP). Molekul MHC kelas I memainkan peran penting dalam reorganisasi infeksi virus dan transformasi maligna. Gangguan fungsi LMP dan TAP akan meningkatkan tumorigenesis. Selain itu, frekuensi polimorfisme yang tinggi dalam LMP dan TAP telah terdeteksi pada tumor manusia. LMP dan TAP merupakan kunci penting dalam fungsi molekul MHC kelas I. (MOG 2012;20:127-130)

Kata kunci: TAP, LMP, MHC

ABSTRACT

Major histocompatibility complex (MHC) class I molecule cell surface glycoprotein, which bind intracellular peptides processed and presented peptides on the cell surface for cells exposed to cytotoxic T lymphocytes. Class I molecules play a key role in the recognition of virus-infected cells and changes. Group of proteins participate in the process of antigen recognition, especially with low molecular weight polypeptides (LMPs) and Transporters with antigen processing (TAP). MHC class I molecules play an important role in the reorganization of the viral infection and malignant transformation. Impaired function of LMP and TAP will increase tumorigenesis. In addition, the high frequency of polymorphism in the LMP and TAP have been detected in human tumors. LMP and TAP are of key importance in the function of MHC class I molecules. (MOG 2012;20:127-130)

Keywords: TAP, LMP, MHC

Correspondence: Bayu Mahendra, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, bayu_mahendra_nyoman@yahoo.com

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini, kegagalan respon imun pada infeksi alamiah ini diduga terkait dengan adanya masalah pada system respon imun seluler. Diduga terdapat disparitas informasi pada sel epitel serviks berupa kegagalan *antigen processing machinery* (APM) sehingga memberikan dampak terhadap fungsi *antigen presenting cell* (APC). Selanjutnya, APC tidak mampu meneruskan informasi tersebut ke limfosit T dan B yang pada akhirnya berupa rendahnya respon imun pada infeksi alamiah HPV. APM ini dimainkan oleh *low molecular weight polypeptide* (LMP), *transporter with antigen processing* (TAP), dan protein Tapasin.¹ APM adalah kombinasi dari proses selular yang bertanggung jawab terhadap presentasi peptida endogen oleh molekul HLA klas I. Dua kelompok protein yang berpartisipasi dalam merepresentasikan antigen adalah *low molecular weight polypeptides* (LMP) dan *transporters with antigen processing* (TAP). Peptida-peptida ini dibuat

oleh imunoproteasom khusus (terdiri dari subunit LMP-2, dan LMP-7); ditransportasikan ke retikulum endoplasmik oleh TAP (*transporter associated with antigen presentation*) yang terdiri dari subunit TAP-1 dan TAP-2. Peptida-peptida yang ditransport ini mengalami *length-specific trimming* oleh ERAP-1 (*endoplasmic reticulum aminopeptidase* berkaitan dengan presentasi antigen 1) dan dimasukkan ke molekul HLA klas I (dengan keterlibatan beberapa *chaperone*).^{1,2}

TELAAH PUSTAKA

Major histocompatibility complex (MHC) kelas I adalah molekul glikoprotein permukaan sel, yang mengikat peptide-peptida yang diproses intrasel dan mempresentasikan peptide tersebut pada permukaan sel untuk dipaparkan terhadap sel limfosit T sitotoksik. Molekul kelas I ini memainkan peran kunci dalam pengenalan terhadap sel yang terinfeksi virus dan

mengalami perubahan.³ Kelompok protein yang berpartisipasi dalam proses pengenalan antigen tersebut terutama adalah *low molecular weight polypeptides* (LMPs) dan *transporters with antigen processing* (TAP). LMP2 dan LMP7 adalah komponen proteasome, yang meningkatkan produksi proteolitik untuk peptida tertentu. Sementara TAP1 dan TAP2 merupakan heterodimer dan memiliki fungsi memompa peptida antigen ke dalam lumen retikulum endoplasma. Penurunan ekspresi dari TAP1, TAP2, LMP2 dan LMP7 diketahui menekan ekspresi molekul permukaan MHC kelas I. Penurunan ekspresi LMP dan TAP ini telah dideteksi pada berbagai sel dan jaringan kanker. Baru-baru ini, pada penelitian terhadap manusia, dua *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen-gen TAP 2 dan LMP 7 tampaknya berkaitan dengan peningkatan risiko kanker esofagus dalam kaitan dengan HPV.^{2,3,4} Protein dari virus menginduksi respons antibodi spesifik dengan memicu reaksi limfosit T sitotoksik (CTL). Untuk memicu respon CTL diperlukan pengolahan dan penyajian protein yang berhubungan dengan molekul *Major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Molekul *Major histocompatibility complex* (MHC) kelas I adalah glikoprotein permukaan sel, yang mengikat peptida intraseluler dan mempresentasikannya pada permukaan limfosit-T sitotoksik. Oleh sebab itu, molekul kelas I memainkan peran penting dalam pengenalan sistem imun terhadap infeksi virus dan transformasi sel.^{3,5} LMP2 dan LMP7 adalah komponen protease yang memperbesar produksi proteolitik dari peptida tertentu, sementara TAP-1 dan TAP-2 berasal dari heterodimer dan

PEMBAHASAN

Molekul MHC kelas I memainkan peran yang kritis dalam reorganisasi dari infeksi virus dan transformasi keganasan. LMP dan TAP adalah kunci penting dalam fungsi molekul MHC kelas I. Defek pada ekspresi permukaan MHC kelas I disebabkan penurunan regulasi LMP dan TAP pada berbagai jenis kanker dan dipertimbangkan sebagai hasil penghindaran dari deteksi sistem imun. Gangguan fungsi LMP dan TAP akan meningkatkan tumorigenesis. Sebagai tambahan, tingginya frekuensi polimorfisme pada LMP dan TAP telah terdeteksi pada tumor manusia. Lebih lanjut, polimorfisme TAP-1 dan TAP-2 ditemukan berhubungan dengan risiko karsinoma serviks dengan argumen bahwa pola genetik dari respon imun host memiliki kontribusi terhadap variabilitas biologi infeksi HPV.³

Penelitian yang sudah dilakukan adalah pada karsinoma esofagus terkait HPV. Penelitian tersebut menemukan polimorfisme pada gen LMP dan TAP dengan menggunakan kontrol dari ras yang sama, dan ditemukan pula

bahwa allele glutamin pada LMP-7 kodon 145 dan allele isoleucine pada TAP-2 kodon 379 berhubungan dengan risiko karsinoma esofagus terkait infeksi HPV. Penelitian tersebut juga mengamati hubungan yang signifikan antara LMP-7/TAP-2 haplotype C yang ditandai dengan adanya lebih dari dua polimorfisme dan perkembangan karsinoma esofagus. Penelitian tersebut menunjang pernyataan bahwa pola genetik respon imun berperan terhadap tumorigenesis terkait infeksi HPV.³

Transporter associated with antigen processing (TAP) adalah protein yang memberikan peptida sitosol ke dalam lumen retikulum endoplasma (ER) di mana mereka bergabung dengan molekul MHC kelas I. TAP heterodimer terdiri dari protein TAP-1 dan TAP-2, merupakan anggota keluarga *ATP-binding cassette* (ABC) yang termasuk molekul transporter, yang mengandung beberapa transmembran (TM) yang mencakup segmen dan domain sebuah *cytoplasmic nucleotide-binding*. TAP-1 terdiri dari 808 *amino acids* dengan berat molekul 87,218 kDa. Sementara TAP-2 terdiri dari 686 *amino acids* dengan berat molekul 75,664 kDa.^{6,8} Delesi baik TAP-1 atau TAP-2 atau kedua monomer akan mengurangi ekspresi molekul permukaan MHC kelas I. Delesi pada jalur T2 pada genom dari regio MHC kelas II, mengkode baik TAP-1 dan TAP-2, menciptakan sebuah fenotip dicirikan oleh penurunan ekspresi peptida terkait MHC kelas I pada permukaan sel. Penyimpangan ekspresi diperbaiki oleh transfeksi sel T2 dengan gen TAP-1 dan TAP-2, dan juga menyimpan kemampuan sel-sel ini untuk dilisis oleh sel T-CD8, yang mengindikasikan bahwa gen TAP dibutuhkan untuk timbulnya respon sel T-CD8 dengan presentasi peptida yang dikaitkan dengan molekul MHC kelas I pada permukaan sel.⁸

TAP1 dan TAP2 adalah polimorfik pada semua spesies dan terdapat bukti nyata bahwa polimorfisme dapat mempengaruhi spesifisitas substrat pada transporter. Beberapa alel TAP-1 dan TAP-2 pada manusia telah diidentifikasi pada populasi yang berbeda. Terdapat enam alel *human* TAP-1 dan empat alel *human* TAP-2 yang dikenali tetapi beberapa alel lain juga telah dideskripsikan. Polimorfisme dalam gen *human* TAP biasanya menghasilkan perbedaan hanya dalam satu atau dua asam amino, dan ini tersebar di protein.⁸

Kekurangan sel pada TAP-1 dan TAP-2 akan menyebabkan ketidakmampuan secara selektif untuk menyajikan peptida intraseluler ke molekul MHC. Namun, beberapa peptida disajikan oleh molekul MHC kelas I pada permukaan sel dalam ketiadaan molekul TAP. Mekanisme TAP-independen memungkinkan pergerakan molekul *chimeric* dari sitoplasma ke retikulum endoplasma tanpa adanya TAP, dan penyajian melalui mekanisme ini juga dapat menyebabkan

munculnya respon CTL. HLA kelas I sangat polimorfik pada alur ikatan peptida, dan karena itu HLA kelas I

menentukan respon imun pada individual untuk melawan protein spesifik.⁸

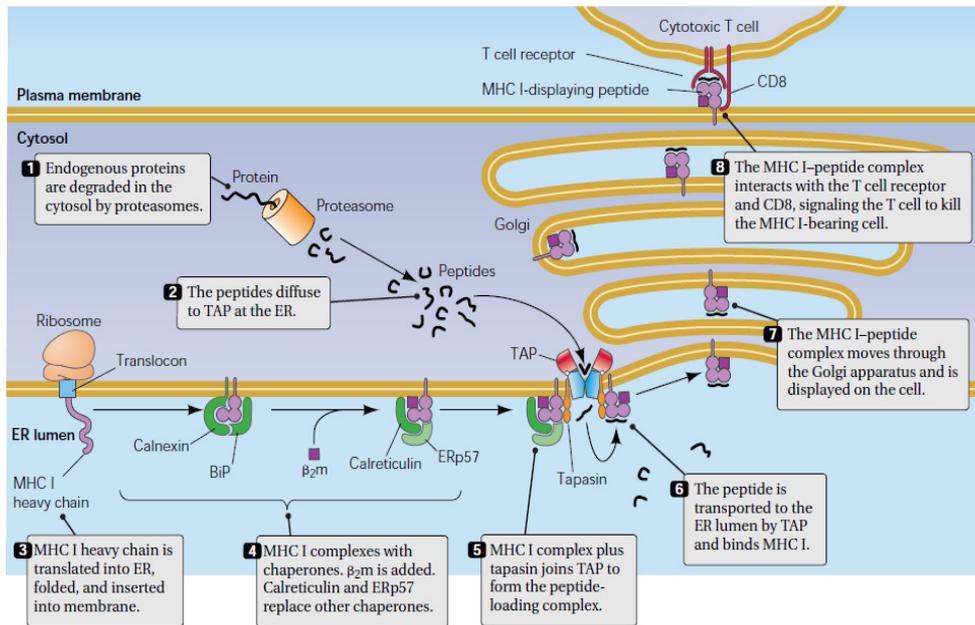
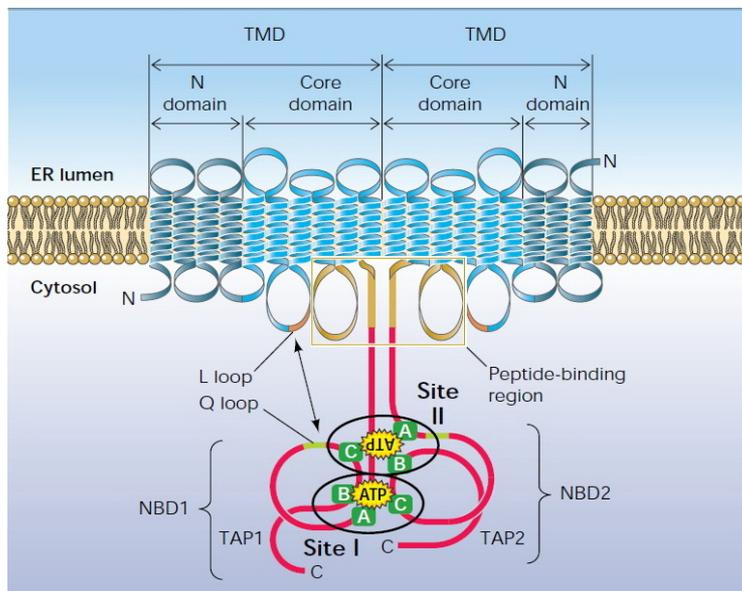


FIGURE 1. Overview of the MHC I antigen-processing pathway
 TAP, transporter associated with antigen processing; ER, endoplasmic reticulum; MHC I, major histocompatibility complex I; BiP, immunoglobulin binding protein; β_2m , β_2 -microglobulin.

Gambar 1. Alur proses antigen pada MHC I⁷



Gambar 2. Model skematis dari TAP⁷

Defisiensi TAP yang diwariskan adalah jarang dan bermanifestasi sebagai penurunan regulasi molekul HLA kelas I. Defisiensi baik gen TAP1 atau TAP2 biasanya bermanifestasi sebagai berulangnya infeksi bakteri dan lesi kulit granulomatosa nekrotisasi. Lesi ini mungkin mencerminkan berlebihnya imunitas T-helper-1 terkait dengan aktivasi natural killer dan sel T.⁸ Mutasi di TAP-1 atau TAP-2 dapat menyebabkan beberapa sel tumor tidak dapat dibunuh oleh CTL, yang memungkinkan mereka untuk menghindari respon imun. Frekuensi mutasi alel TAP-1 adalah 0,62 sedangkan alel TAP-2 adalah 0,2, menunjukkan perbedaan tiga kali lipat dalam frekuensi mutasi. Mutasi di TAP-1 dapat menghancurkan kemampuan molekul MHC kelas I untuk mengikat TAP-1, penurunan efisiensi pengikatan peptida atau, jika mutasi menyebabkan kehilangan fungsi maka transportasi TAP mungkin akan hilang. Kehilangan lengkapan presentasi MHC kelas I membuat sel rentan terhadap lisis oleh sel-sel NK dan karenanya tidak akan menguntungkan bagi perkembangan tumor. Penemuan terbaru dari transport TAP-independen menunjukkan sebuah mekanisme bahwa baik CTL dan lisis NK dapat dihindari oleh tumor. Mutasi pada gen TAP akan menghancurkan transportasi peptida yang efisien untuk pengenalan oleh CTL tetapi memungkinkan MHC kelas I untuk menghindari lisis NK.^{7,8}

KESIMPULAN

Molekul MHC kelas I memainkan peran penting dalam reorganisasi dari infeksi virus dan transformasi keganasan. Gangguan fungsi LMP dan TAP akan meningkatkan tumorigenesis. Disamping itu, tingginya frekuensi polimorfisme pada LMP dan TAP telah terdeteksi pada tumor manusia. LMP dan TAP adalah kunci penting dalam fungsi molekul MHC kelas I.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hammer G, Gonzalez F, Champsaur M, Cado D, Shastri N. The Aminopeptidase ERAAP Shapes The Peptide Repertoire Displayed By *Major histocompatibility complex* Class I Molecules. *Nat.Immunol.* 2006; 7:103-112.
2. Rizvi SM, Raghavan M. Mechanisms Of Function Of Tapasin, A Critical Mhc Class I Assembly Factor. 2010; *Traffic*: 11(3): 332–347.
3. Cao B, Tian X, Li Y, Jiang P, Ning T, Xing H, et al. LMP7/TAP2 Gene Polymorphisms And Hpv Infection In Esophageal Carcinoma Patients From A High Incidence Area In China. *Carcinogenesis.* 2005; 26:1280-1284.
4. Dong G, Wearsch PA, Peaper DR, Cresswell P, Reinisch KM. Insights into MHC class I peptide loading from the structure of the tapasin/ERp57 heterodimer. *Immunity*: 2009; 30(1):21-32.
5. Wright CA, Kozik P, Zacharias M, Springer S. Tapasin and other *chaperones*: models of the MHC class I loading complex. *Biol Chem.* 2004; 385(9):763-78.
6. NCBI (National Center for Biotechnology Information). TAP2 transporter 2, *ATP-binding cassette*, sub-family B (MDR/TAP) [Homo sapiens] [Disitasi 2011 Oktober 4]. 2011. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene&cmd=retrieve&dopt=default&rn=1&list_uids=6891
7. Abele R and Tampe R. The ABCs of Immunology: Structure and Function of TAP, the Transporter Associated with Antigen Processing. *Am. Physiol. Soc.* 2004; 19: 216-224.
8. McCluskey J, Rossjohn J, Purcell AW. TAP Genes and Immunity. *Current Opinion in Immunology.* 2004; 16: 651-659.