

SISTEM PERTAHANAN TUBUH IKAN : RESPON PERTAHANAN ADAPTIF, MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC), RESEPTOR SEL T, SITOKIN

Ery Gusman

*Staf Pengajar Jurusan Budidaya Perairan
FPIK Universitas Borneo Tarakan (UBT) Kampus Pantai Amal Gedung E,
Jl. Amal Lama No.1, Po. Box. 170 Tarakan KAL-TIM.
HP.081346652700 / E-mail : ery_goodguy@yahoo.com*

ABSTRACT

Teleostei Fish, as members of other vertebrates have a body defense system when the body is infected by foreign agents from both types of bacteria, viruses, parasites, and fungi. Fish has two defense systems that was natural defense system (innate immunity) and the adaptive defense system (adaptive immunity). Major Histo Compatibility (MHC) is a group or complex of genes that play a role in recognition and signaling between immune cells. T cell receptor (TCR) is an antigen that presented by MHC molecules, both MHC class I or class II MHC, to T cells and then bound by a receptor located on the surface of T cells Cytokines are soluble protein mediators (sometimes bound in the cell membrane) which bind to receptors on cells target and trigger, regulate, or inhibit cellular functions. Detailed knowledge about the molecular expression of immune cells in fish can be used as a basic reference for designing the construction of peptide-based vaccines that are immunogenic and specifically identify a variety of viruses and bacteria that often infects fish.

Keywords : Fish, adaptive immunity, Major Histocompatibility Complex (MHC), Reseptor Sel T, Sitokin

I. Pendahuluan

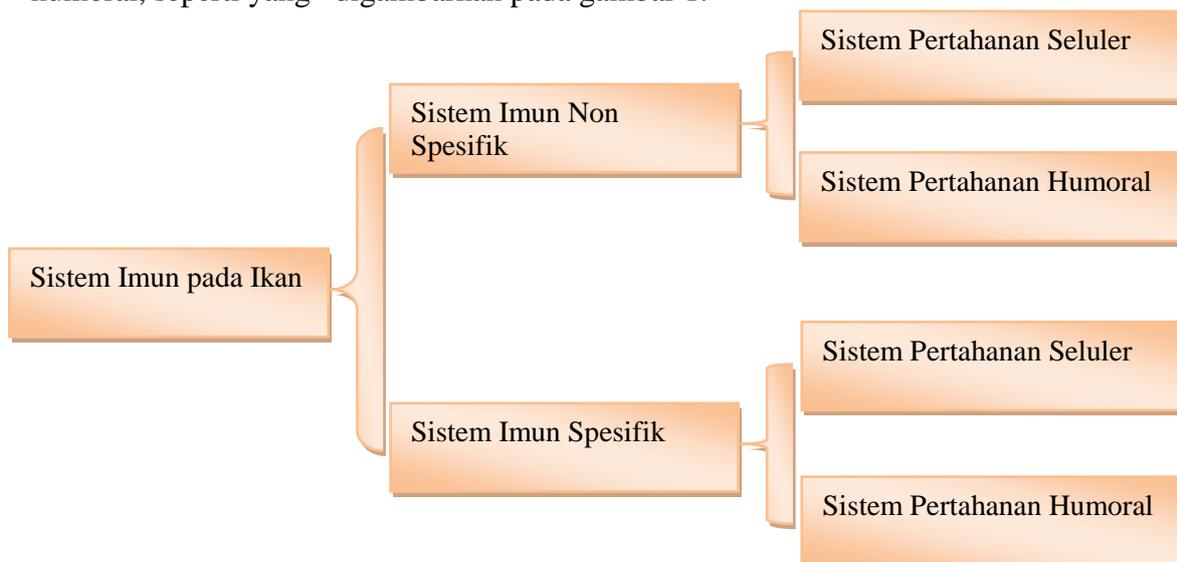
Semua organisme hidup, dari bakteri sampai manusia, memiliki strategi evolusioner untuk melawan infeksi dari parasit. Pada organisme tingkat tinggi, keragaman dan banyaknya strategi juga ditemukan pada pertahanan dari mikroba parasitik yang didasarkan secara kolektif sebagai system imun. Sistem imun pada hewan mamalia terdiri dari dua jenis sistem imun yang saling berkaitan, yaitu sistem imun alamiah (innate) dan sistem imun adaptif. Kombinasi antara sistem innate dan adaptif, membuat sistem imun mamalia bisa mengenali dan mengeliminasi invasi pathogen dengan tingkat kemampuan yang maksimal dengan kerusakan yang minimal, kombinasi tersebut baik juga untuk memberikan perlindungan dari infeksi ulang oleh pathogen yang sama. Sistem imun innate dan adaptif menggunakan 2 strategi fundamental yang berbeda untuk mengenali invasi mikroba khusus. Sistem imun innate mendeteksi infeksi menggunakan reseptor yang mengkode jumlah terbatas dari patogen,

dan mengenali struktur unik molekul untuk menggolongkan mikroba penginfeksi. Sistem imun adaptif menggunakan reseptor secara acak, dan sangat spesifik dengan spesifikasi yang tampaknya tidak terbatas. Kombinasi dari 2 strategi pengenalan ini yang membuat sistem imun pada hewan mamalia sangat ampuh (Noah dan Ruslan, 2008).

Ikan teleostei, sebagaimana anggota vertebrata lainnya memiliki sistem pertahanan tubuh ketika tubuhnya terinfeksi oleh *agen asing* baik dari jenis bakteri, virus, parasit, maupun jamur. Ikan memiliki dua sistem pertahanan yaitu sistem pertahanan alamiah (*innate immunity*) dan sistem pertahanan adaptif (*adaptive immunity*) (Tort *et al.*, 2003). Sistem imun pada ikan teleostei belum selengkap pada vertebrata tingkat tinggi tetapi jauh lebih berkembang dibandingkan sistem imun invertebrata. Kemampuan sistem imun non spesifik (*innate immunity*) terdiri dari mekanisme pertahanan seluler dan humoral. Pertahanan seluler non spesifik diperankan oleh monosit/makrofag, neutrophil/granulosit dan sel cytotoxic non spesifik atau sel NK (*natural killer*). Sedangkan pertahanan humoral non spesifik melibatkan lectins, enzim lytic (lisozyme, complement), transferrin, ceruloplasmin, c-reactive protein dan interferon.

Pada sistem imun *adaptive* juga terdapat dua mekanisme yaitu respon imun humoral diperantarai oleh antibodi yang diproduksi oleh sel-sel limfosit B (atau biasa disebut dengan sel B). Antibodi akan mengenali antigen-antigen mikroba, menetralsirnya, dan mengeliminasi mikroba tersebut dengan berbagai mekanisme efektor. Antibodi bersifat khusus (hanya mengeliminasi target antigen yang dikenalnya). Tipe antibodi yang berbeda dapat mengaktifkan mekanisme efektor yang berbeda pula. Adapun imunitas yang adaptif seluler (*cell-mediated immunity*) diperantarai oleh sel T (limfosit T) yang berperan dalam melakukan destruksi sel-sel yang terinfeksi mikroba secara intraseluler (Shoemaker *et al.*, 2001).

Iwama dan Nakanishi (1996) membagi secara garis besar sistem pertahanan tubuh (imun) pada ikan ada 2 yaitu : sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik. Masing-masing sistem imun tadi terbagi lagi menjadi sistem imun yaitu selluler dan humoral, seperti yang digambarkan pada gambar 1.



Gambar 1. Pengelompokan Sistem Pertahanan Tubuh (Imun) pada Ikan Menurut Iwama dan Nakanishi (1996) dalam Gusman (2010).

Lebih lanjut Iwama dan Nakanishi (1996) menyampaikan bahwa sistem imun nonspesifik untuk pertahanan seluler pada ikan diketahui termasuk diantaranya adalah monosit/makrofag, granulosit, dan sel sitotoksik nonspesifik (NCCs). Makrofag dan granulosit merupakan sel mobil pagositosit yang ditemukan di dalam darah dan jaringan sekunder limfoid, juga biasanya ditemukan pada kasus inflamasi penting, yang merupakan respon seluler terhadap invasi mikroba dan atau cedera jaringan yang mengakibatkan akumulasi lokal pada leukosit dan cairan mukus. Sistem imun nonspesifik pada pertahanan humoral diantaranya adalah serum, mukus dan telur pada ikan yang mengandung berbagai macam substansi nonspesifik yang bisa menghambat pertumbuhan mikroorganisme penginfeksi. Substansi-substansi ini sebagian besar merupakan protein atau glycoprotein dan sebagian besar dari mereka diyakini memiliki pendamping atau prekursor di dalam darah dan hemolymph pada invertebrata. Substansi ini sebenarnya spesifik pada reaksi dengan satu gugus kimia atau konfigurasi, tetapi disebut nonspesifik karena substansi yang bereaksi sangat umum sekali dan tidak mempengaruhi pertumbuhan hanya pada satu jenis mikroorganisme saja. Faktor pertahanan humoral diantaranya adalah lysozyme, komplemen (substansi pelengkap), interferon, protein C-reaktif, transferrin dan lectin (*hemagglutinin*).

Respon sistem imun spesifik pada pertahanan seluler merupakan antibodi yang *independent* yang dimasukkan secara bersama-sama dan dimediasi oleh sel pertahanan tubuh (*Cell Mediated Immunity*). Terminologi ini berasal dari kemampuan untuk mentransfer respon antigen spesifik dari satu individu ke individu lainnya dengan menggunakan sel hidup. Pada awal tahun 1950an hal ini telah dibuktikan bahwa sel yang bertanggung jawab untuk sel perantara pertahanan tubuh adalah lymphocytes, sekarang diidentifikasi sebagai T Cell (Iwama dan Nakanishi, 1996).

II. Reseptor dalam sistem pertahanan *Adaptive*

Sistem pertahanan *adaptif* memiliki tiga macam *reseptor* yang sangat unik yaitu MHC (*major histocompatibility complex*), reseptor pada sel T (*T cell receptor*, TCR), dan *imunoglobulin* (Ig). Ketiga *reseptor* tersebut termasuk dalam kelompok *superfamily imunoglobulin*.

a. *Major histocompatibility Complex* (MHC)

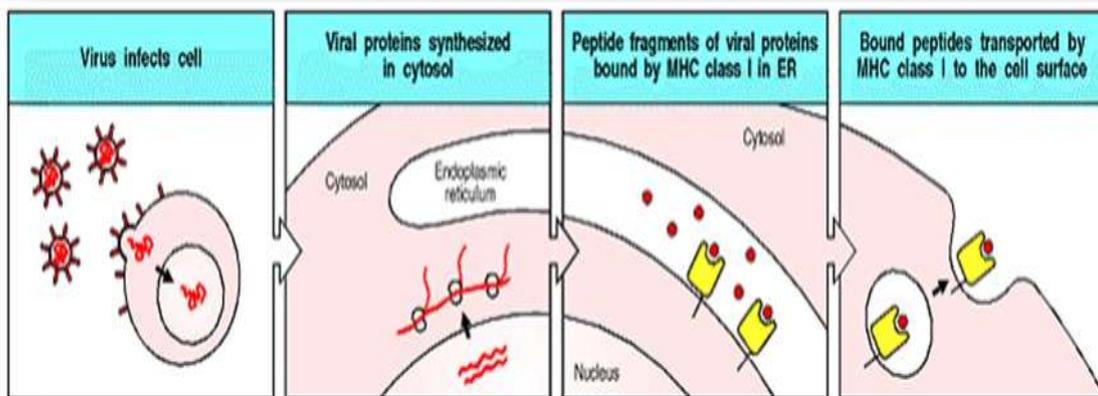
Major Histo Compatibility (MHC) : adalah suatu kelompok atau kompleks gen yang berperan dalam pengenalan dan pemberian sinyal di antara sel-sel imun. Berdasarkan rumus bangunnya, Baratawidjaja (1996) membagi molekul MHC menjadi 3 golongan, yaitu :

- molekul MHC kelas I ; yang menetapkan *ekspresi* atau *antigen* permukaan kelas I yaitu yang berupa *protein* pada membran permukaan semua sel yang memiliki *nukleus* dan *trombosit*. Molekul kelas I mengikat *peptida* molekul lain yang diproduksi dalam sel dan membawanya ke permukaan sel, sehingga gabungan kelas I dan *peptida* tersebut dapat dikenal oleh sel T CD8 yang *sitotoksik*.
- Molekul MHC Kelas II ; menetapkan *ekspresi* atau *antigen* permukaan sel-sel tertentu yang dikenal sebagai sel kelas II yang *imuno-kompeten* seperti *sel B*, *monosit*, *macrofag*, *antigen presenting cells* (APC) dan *sel T* (hanya yang diaktifkan). Molekul MHC kelas II mengikat molekul *peptida* yang sudah diproses sel APC dan dibawa ke permukaan selnya sehingga dapat dikenal oleh

sel CD4. *Presentasi antigen* serta rangsangan *sel T* CD4 merupakan permulaan respon imun yang juga sebagian ikut menentukan jenis respon yang terjadi.

- Molekul MHC kelas III ; menentukan ekspresi *komponen komplemen* (C2, C4), *faktor B properdin* atau Bf, TNF dan *lymphotoxin* (LT), yaitu membentuk sitokin dan molekul lain yang ditentukan MHC. MHC yang menentukan molekul kelas III ini terletak di dalam kompleks MHC yang menentukan molekul MHC kelas I dan kelas II.

Abbas dan Lichtman (2005) menjelaskan molekul MHC adalah *glikoprotein-glikoprotein* yang terdapat pada permukaan sel yang berfungsi untuk mempresentasikan *peptida-peptida* kepada *sel T*. Fungsi utama dari limfosit sel T adalah pertahanan terhadap mikroba *intraseluler* dan mengaktifkan sel-sel lain seperti *makrofag* dan *limfosit B*. Oleh karena itu *sel T* mengharuskan berinteraksi dengan sel-sel lain seperti sel-sel yang *terinfeksi*, *sel-sel dendrite (sel saraf)*, *makrofag*, dan *sel B*. Limfosit mampu berinteraksi dengan sel-sel lain karena memiliki *reseptor* yang disebut *reseptor sel T* yang hanya mengenali *antigen* yang dipaparkan pada sel-sel lain. Hal ini berbeda dengan *sel B* dan *antibodi* yang mampu mengenali *antigen* terlarut termasuk juga *antigen* yang *berasosiasi* dengan sel. Tugas pemaparan *antigen-antigen* yang *berasosiasi* dengan sel untuk dapat dikenali oleh *sel T* ditunjukkan dengan *protein* khusus yang dikode oleh suatu gen dalam sebuah *lokus* yang disebut *major histocompatibility complex* (MHC). Molekul-molekul MHC kelas I menunjukkan *antigen* yang berasal dari sel dalam beberapa virus yang *menginfeksi* sel *intraseluler* kemudian tumbuh di dalam *vesikel intraseluler* dapat dilihat pada Gambar 2.

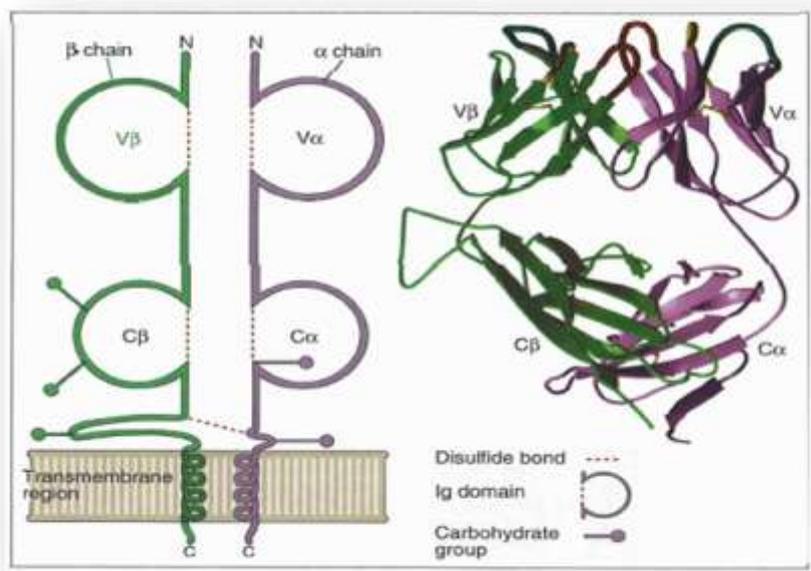


Keterangan : Virus menginfeksi sel melalui perlekatan pada reseptor dilanjutkan dengan memasukkan asam nukleatnya ke dalam sel. Virus mengembangkan diri dengan mensintesis protein-protein penyusunnya di dalam sitosol. Fragmen-fragmen protein dari protein virus diikat oleh molekul MHC kelas I di dalam retikulum endoplasma dalam tubuh virus. Selanjutnya peptida-peptida tersebut dipresentasikan MHC kelas I di permukaan sel.

Gambar 2. Molekul-molekul MHC kelas I mempresentasikan *antigen* yang berasal dari beberapa virus yang *menginfeksi* sel *intraseluler* dan tumbuh di *vesikel intraseluler*. (Janeway *et al.*, 2001)

b. Reseptor sel T (T-cell receptor, TCR)

TCR adalah *Antigen-antigen* yang *dipresentasikan* oleh molekul MHC, baik MHC kelas I maupun MHC kelas II, kepada sel T kemudian diikat oleh sebuah *reseptor* yang terletak pada permukaan sel T. TCR terdiri dari dua rantai *polipeptida* yaitu rantai α (BM 27.000 Da) dan rantai β (31.000 Da). TCR secara *spesifik* mengikat 2 protein yaitu *peptide asing (antigen)* dan molekul MHC pada permukaan APC. TCR mengerjakan dua pengikatan ganda menggunakan suatu tempat perlekatan (*binding site*) yang disebut dengan V (*variable*) domain pada rantai β dan rantai α . Seperti pada antibodi, V domain rantai α dan rantai β pada TCR mengandung tiga CDR (*complementary determining regions*) yaitu CDR1, CDR2 dan CDR3. Molekul MHC mengikat salah satu bagian dari *antigen* (disebut dengan *agretop*) sedangkan TCR mengikat bagian yang lain dari *antigen* tersebut (disebut dengan *epitop*)(Madigan *et al.*, 2003). Adapun Struktur *T-cell receptor*, TCR dapat dilihat pada Gambar 3.



Keterangan : Struktur TCR tersusun atas rantai α dan rantai β yang diikat oleh ikatan sulfida. TCR memiliki variable (V) domain yang berfungsi untuk mengikat epitop (antigen determinan) yang dipresentasikan oleh molekul MHC.

Gambar 3. Struktur *T-cell receptor*, TCR (Madigan *et al.*, 2003)

c. Sitokin (Cytokine)

Sitokin adalah protein mediator terlarut (kadang terikat dalam membrane sel) yang mengikat reseptor pada sel target dan memicu, mengatur, atau menghambat fungsi-fungsi seluler. Kebanyakan sitokin diproduksi dan berperan dalam sel-sel imun, tetapi ada juga sitokin yang diproduksi oleh sejumlah tipe sel dan berperan pada berbagai macam sel, sehingga sitokin menampilkan kisaran aktifitas yang sangat luas. Sitokin dikarakteristikan dengan sifat *redundancy* (memiliki peran yang sama antar satu jenis sitokin dengan jenis sitokin lainnya), memiliki aksi yang sinergis, dan memiliki sistem pengaturan yang berbalik (*regulatory loop*) (Cavaillon, 2007).

Interaksi antara sel pada sistem imun tidak hanya diperantai oleh kontak dari sel ke sel akan tetapi juga melalui pelepasan faktor-faktor terlarut (sitokin). Sitokin berperan mengatur atau memperbaiki sistem imun, dan cakupannya biasanya dibatasi oleh sel di sekitar pertengahan pada sel penghasil sitokin. Ikan memproduksi sejumlah sitokin untuk menyusun kegiatan pada respon imun. Sebagian besar respon imun pada ikan telah teridentifikasi dalam kajian biologis berdasarkan kesamaan fungsional mereka terhadap aktivitas sitokin hewan mamalia. Beberapa respon imun telah dideteksi melalui reaktivitas silang dengan sitokin mamalia. Sebagai contoh Tumor necrosis factor (TNF) α , merupakan turunan makrofag sitokin dengan tingkat homology asam amino tinggi diantara spesies dan spesifitas spesies kecil (hardie et al., 1994). Pendekatan Reaksi berantai polimerase (PCR) menggunakan Genomic DNA yang berasal garis sel *flatfish* (*Paralichthys olivaceus*) telah memberikan sekuen untuk IL-2 (Tamai et al., 1992). Selanjutnya Tamai et al. (1993) juga mengkloning cDNA sitokin dan mengidentifikasi sekuen protein antiviral interferon pada *Flatfish*.

III. Pembahasan

Pengetahuan yang detail mengenai molekul-molekul yang terkait dengan sistem imun juga dapat digunakan untuk aplikasi selanjutnya yang lebih jauh dan lebih mendalam dalam budidaya perikanan antara lain untuk pengembangan 1) Biomarker, yaitu penemuan tentang gen-gen tertentu yang terkait dengan sifat biologi dari suatu makhluk hidup misalnya gen-gen yang terkait dengan agen antimikrobia, faktor-faktor yang merespon terhadap stress akut, dan berbagai macam sitokin selama penyebaran infeksi pathogen, 2) Vaksin atau Adjuvant, misalnya penemuan IL-1 β yang dapat menginduksi berbagai macam sitokin, antigen permukaan sel, dan gen signal transduksi, yang menunjukkan bahwa IL-1 β merupakan adjuvant vaksin yang potensial, 3). ikan transgenik, misalnya penemuan promotor TNF (tumor necrosis factor) yang dapat digunakan untuk mengekspresikan gen-gen asing pada Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) (Aoki et al., 2008).

Penelitian detail mengetahui molekul-molekul sel imun yang berperan dalam respon pertahanan pada tubuh ikan ini telah dilakukan oleh beberapa peneliti diantaranya adalah, Yanuar (2008, 2009, 2010) yang meneliti tentang Pengembangan Vaksin Berbasis Peptida yang Tereksresi pada Reseptor Ikan Kerapu Tikus yang Mengenali Antigen Sebagai Transgenik Antibodi dalam Upaya Penyiapan Bibit Unggul. Kemudian oleh Setyawan (2009) yang meneliti tentang Ekspresi Interleukin 6 (IL-6), CD4 dan CD8 pada Organ Spesifik Ikan Kerapu Tikus (*Cromileptes altivelis*) terhadap infeksi *vibrio* spp. dan VNN (viral nervous necrosis). Dan juga Gusman (2010) telah melakukan penelitian mengenai molekul sel imun pada ikan yang berjudul Ekspresi Molekul Sel Interferon γ dan NF- κ B pada Ikan Kerapu Tikus (*Cromileptes altivelis*) yang Dipapar Protein Immunogenik Virus Vnn (Viral Nervous Necrosis). Dari beberapa penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa data yang valid tentang karakteristik molekul-molekul yang berperan dalam sistem imun serta keterkaitan antar molekul dalam sistem imun dapat memberikan informasi kepada kita bagaimana kita mendesain vaksin atau imunostimulan yang spesifik terhadap antigen dan memiliki waktu perlindungan yang lebih lama. Disamping itu, data-data tersebut dapat digunakan untuk mendesain primer sebagai alat pendeteksi ekspresi molekul-molekul yang berperan dalam sistem imun.

Penghargaan dan Terimakasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Ibu Uun Yanuhar, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk ikut terlibat proyek penelitian yang didanai oleh Kementerian Riset dan Teknologi Indonesia pada Program Insentif Dasar Tahun Anggaran 2009-2010, dan juga Agus Setyawan yang telah memberikan support dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Abbas, A. K. and A. H. Lichtman. 2005. Cellular and Molecular Immunology, fifth edition, updated edition. Elsevier saunders, Pennsylvania.
- Aoki, T., T. Takano, M. D. Santos, H. Kondo and I. Hirono. 2008. Molecular Innate Immunity in Teleost Fish: *Review and Future Perspectives*. Fisheries for Global Welfare and Environment, 5th World Fisheries Congress 2008, pp. 263–276.
- Barathawidjaja, K. G. 1996. Imunologi Dasar. Edisi ketiga. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 263p.
- Cavaillon, Jean-Marc. 2007. Molecular Mediators : Cytokines. In: Meyers (ed.). Immunology: From Cell Biology To Disease. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, p: 137-166.
- Gusman, E (2010). Ekspresi Molekul Sel Interferon γ dan NF-kB Pada Ikan Kerapu Tikus (*Cromileptes altivelis*) yang Dipapar Protein Immunogenik Virus VNN (*Viral Nervous Necrosis*). Tesis. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya. Malang.
- Hardie, L. J., Chappell, L. H., and Secombes, C. J. (1994). Human Tumor Necrosis Factor α Influences Rainbow Trout, *Onchorhynchus mykiss*, Leucocyte Responses. Vet. Immunol. Immunopathol. 4, 73-8.
- Iwama, G and Nakanishi, T. 2001. The Fish Immune System : Organism, Pathogen, and Environment. Academic Press. 395 Pages.
- Janeway Jr., C.A., P. Travers, M. Walport, M.J. Shlomchik. 2001. Immunobiology : the immune system in health and disease 5th ed. Garland Publishing, New York.
- Madigan, M.T., J.M. Martinko, dan J. Parker. 2003. *Brock Biology of Microorganisms, Tenth edition*. Prentice Hall, Pearson education, Inc., New Jersey. 1019p.
- Noah W. Palm and Ruslan Medzhitov, 2008. *Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. Immunological Reviews, Volume 227 Issue 1, Pages 221 – 233, Published Online: 19 Dec 2008. <http://www3.interscience.wiley.com/>*

- Setyawan A, (2009). Ekspresi Interleukin 6 (IL-6), CD4 DAN CD8 pada Organ Spesifik Ikan Kerapu Tikus (*Cromileptes altivelis*) Terhadap Infeksi *Vibrio* spp. dan VNN (*Viral Nervous Necrosis*). Tesis. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya. Malang.
- Shoemaker, C.A., P.H. Klesius, and J.J. Evans. 2001. Prevalence of *Streptococcus iniae* in tilapia, hybrid striped bass, and channel catfish on commercial fish farms in the United States. *American Journal of Veterinary Research* 62: 174-177.
- Tamai, T., Sato, N., Kimura, S., Shirahata, S., and Murakami, H. (1992). Cloning and expression of flatfish interleukin 2 gene. In "Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects" (H. Murakami et al., eds.), pp. 509-514. Kluwer Academic Publishers, Netherlands.
- Tamai, T., Shirahata, S., Sato, N., Kimura, S., Nonaka, M., and Murakami, H. (1993). Purification and Characterization of Interferon-like Antiviral Protein Derived from Flatfish, *Paralichthys olivaceis*, Lymphocytes Immortalized by Oncogenes. *Cyrotechnology* 11, 121-131.
- Tort, L., J.C. Balasch, S. Mackenzie. 2003. Fish immune system. A crossroads between innate and adaptive responses (Rev.). *Inmunología* Vol. 22 / Núm 3/ p :277-286.
- Yanuhar U (2008; 2009; 2010). Laporan Penelitian Program Insentif Dasar. Pengembangan Vaksin Berbasis Peptida yang Tereksresi pada Reseptor Ikan Kerapu Tikus yang Mengenali Antigen Sebagai Transgenik Antibodi dalam Upaya Penyiapan Bibit Unggul. Lembaga Penelitian UB dengan KMNRT-RI. Unpublished.