

Sistem Imunitas Adaptif - Angkatan Bersenjata Pertahanan Tubuh Manusia

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami mekanisme sistem imun adaptif dalam sistem pertahanan tubuh manusia. Apabila diibaratkan angkatan bersenjata, maka sistem imun adaptif merupakan serangkaian sistem Angkatan bersenjata yang akan berkasi ketika terdapat ancaman terhadap tubuh manusia. Pemahaman akan mekanisme pertahanan tubuh menjadi penting dipahami guna optimalisasi kesehatan manusia.

Tentang Penulis

dr. Rachmat Hidayat, M.Sc memulai karir di dunia pendidikan sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sejak tahun 2012 yang telah menyelesaikan studi S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan menyelesaikan pendidikan S2 IKD Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (2012-2014). Beliau telah memiliki 25 Hak Paten yang telah diakui oleh Kementerian Hukum dan HAM Indonesia, terkait pengembangan modalitas terapi baru dalam bidang kedokteran dengan memanfaatkan teknologi dan bahan alam. Penulis juga memiliki lebih dari 150 publikasi di jurnal internasional Bereputasi terkait penelitian biomolecular dan herbal medicine dan juga sudah memiliki buku ajar 18 buah.



Tentang Penulis

dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ menyelesaikan studi pendidikan S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011). Penulis melanjutkan pendidikan Spesialis Kedokteran Jiwa di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada 2013-2017. Saat ini penulis aktif meneliti dan telah menghasilkan lebih dari 50 publikasi di Jurnal Internasional dan juga sudah memiliki buku ajar 10 buah. Beliau merupakan founder dan komite ilmiah dari CMHC-Sains and Research Center



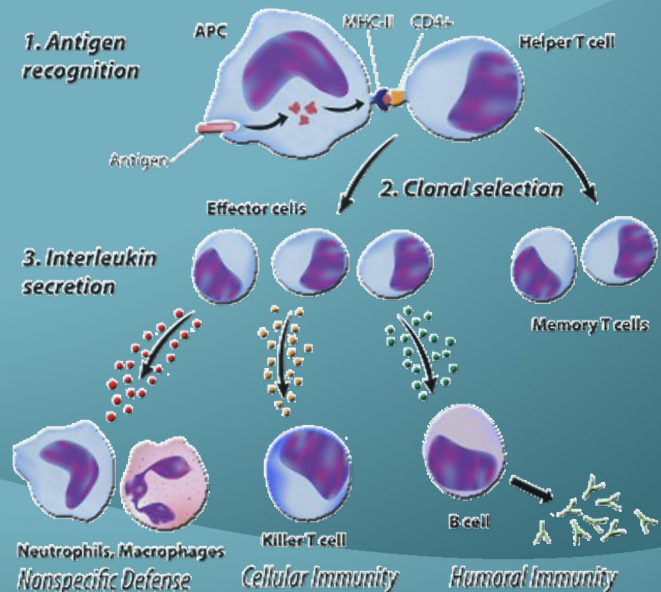
CV. Hanif Medisiana
Jl Sirna Raga no 99,
Kel. 8 Ilir, Kec. Ilir Timur III,
Palembang, Sumatera Selatan



HM Publisher

Sistem Imunitas Adaptif - Angkatan Bersenjata Pertahanan Tubuh Manusia

Sistem Imunitas Adaptif - Angkatan Bersenjata Pertahanan Tubuh Manusia



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ

Sistem Imunitas Adaptif – Angkatan Bersenjata Pertahanan Tubuh Manusia

Rachmat Hidayat

Patricia Wulandari

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang,
Sumatera Selatan, HP 081949581088, Email:
hippocrates@medicalcoaching.page

Sistem Imunitas Adaptif – Angkatan Bersenjata Pertahanan Tubuh Manusia

Penulis

Rachmat Hidayat
Patricia Wulandari

ISBN: 978-623-88203-0-6

Hak Penerbit pada CV Hanif Medisiana Palembang
Anggota IKAPI (No. 021/SMS/21)

Editor

Erik Extriada

Cover Desain

Juna Sendri

Cetakan Perdana, Juli 2022

14,8 x 21

X, 158 hlm

Layout

Tim Produksi Hanif Medisiana

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014

Tentang Hak Cipta

Pasal 113

Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanawata'ala yang telah memberikan limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan ini. Penulis berharap penulisan buku ajar ini dapat membantu mahasiswa kedokteran dan kesehatan serta pelajar dalam memahami terkait konsep dan pemahaman biologis dan fisiologis tubuh. Penulis berharap juga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca secara luas. Dalam penulisan buku ini, penulis menyadari bahwa materi buku ini masih jauh dari harapan dan kesempurnaan, namun penulis telah berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyelesaikan buku ini dengan sebaik-baiknya.

Palembang, Juli 2022

Penulis

SINOPSIS

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami mekanisme sistem imun adaptif dalam sistem pertahanan tubuh manusia. Apabila diibaratkan angkatan bersenjata, maka sistem imun adaptif merupakan serangkaian sistem Angkatan bersenjata yang akan berkasi ketika terdapat ancaman terhadap tubuh manusia. Pemahaman akan mekanisme pertahanan tubuh menjadi penting dipahami guna optimalisasi kesehatan manusia.

DAFTAR ISI

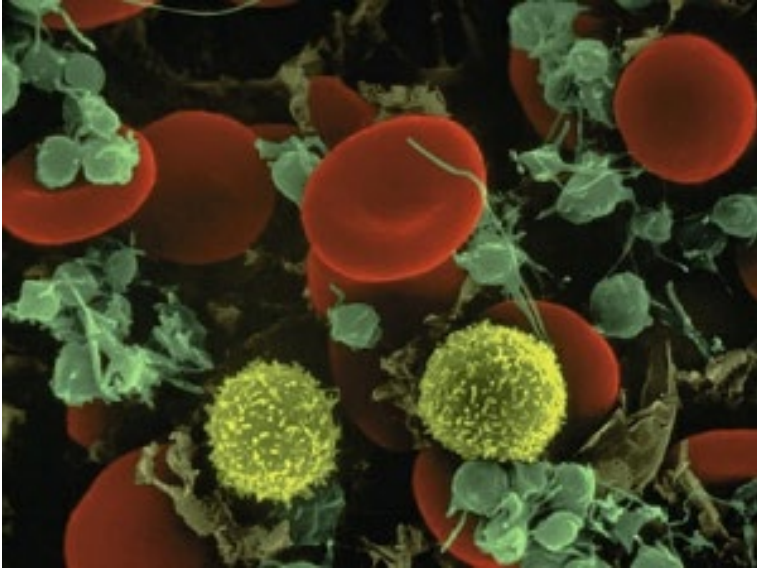
Kata Pengantar	4
Daftar Isi	6
Pendahuluan	7
Imunitas Adaptif	9
Karakteristik Umum Imunitas Adaptif	12
Imunitas Humoral dan Diperantarai Sel	20
Imunitas Aktif vs. Imunitas Pasif	21
Pengenalan dan Respon	22
Antigen dan Imunogen	25
Molekul yang Mengenali Antigen	32
Antibodi	35
Kelas	35
Struktur Molekul	39
Antigen Binding	41
Kompleks Reseptor Sel B	44
Kompleks Reseptor Sel T	45
Molekul yang Menghadirkan Antigen	46
Kompleks Histokompatibilitas Utama	48
Transplantasi	49
CD1	53
Molekul yang Memegang Sel Bersama	53
Sitokin dan Reseptornya	55
Pembentukan Keberagaman Klon	60

Pematangan Sel B	64
Organ Limfoid Sentral.....	64
Produksi Reseptor Sel B (BCR).....	67
Perubahan Penanda Permukaan Karakteristik.....	74
Toleransi Sentral	75
Pematangan Sel T	76
Organ Limfoid Sentral.....	76
Produksi Reseptor Sel T	79
Perubahan Penanda Permukaan Karakteristik.....	82
Toleransi Sentral	83
Induksi Respon Kekebalan: Seleksi Klonal.....	84
Organ Limfoid Sekunder	86
Pemrosesan dan Penyajian Antigen.....	87
Jalur Pemrosesan dan Penyajian Antigen.....	90
Limfosit T-Helper	95
Kerjasama APC-Th	96
Subset Th	99
Seleksi Klonal Sel B: Respon Kekebalan	
Humoral	101
Respons Kekebalan Primer dan Sekunder.....	102
Interaksi Seluler	105
Pertukaran Kelas	108
Sel Memori B	113
Aktivasi Sel T: Respon Kekebalan Seluler.....	113
Interaksi Seluler	114

Superantigen	116
Mekanisme Efektor	119
Fungsi Antibodi	119
Perlindungan Terhadap Infeksi	119
Efek Langsung	121
Efek tidak langsung	123
Respon Imun Sekretori	124
IgE	128
Fungsi Limfosit T	131
Membunuh Sel Abnormal	131
Limfosit T-Sitotoksik	131
Sel Lain Yang Membunuh Sel Abnormal	134
Sel T yang Mengaktifkan Makrofag	136
Limfosit T-Regulatory	139
Fungsi Kekebalan Janin dan Neonatal	140
Penuaan dan Fungsi Kekebalan	144
Ringkasan	145

IMUNITAS ADAPTIF

Baris ketiga pertahanan dalam tubuh manusia adalah **imunitas adaptif (diperoleh)**, sering disebut respon imun atau **kekebalan**, dan terdiri dari **limfosit** (Gambar.1) dan protein serum yang disebut *antibodi*. Setelah mekanisme perlindungan konstitutif pada penghalang eksternal (garis pertahanan pertama) telah dikompromikan dan inflamasi telah diaktifkan (garis pertahanan kedua), respon imun adaptif dipanggil untuk beraksi. Jadi inflamasi adalah "penanggap pertama" yang berisikan cedera awal dan memperlambat penyebaran infeksi, sedangkan kekebalan adaptif adalah "penanggap sekunder" yang menambah pertahanan awal terhadap infeksi dan memberikan keamanan jangka panjang terhadap infeksi ulang. Imunitas bawaan, terutama inflamasi, dan imunitas adaptif sangat interaktif dan saling melengkapi. Komponen resistensi bawaan diperlukan untuk pengembangan respon imun adaptif. Sebaliknya, produk dari respon imun adaptif mengaktifkan komponen sistem imun bawaan. Dengan demikian kedua sistem sangat penting untuk perlindungan lengkap terhadap penyakit menular.



GAMBAR 1 Pemindaian Mikrograf Elektron Menampilkan Limfosit (*Kuning*), Sel Darah Merah, dan Trombosit. (Hak Cipta Dennis Kunkel Microscopy, Inc.)

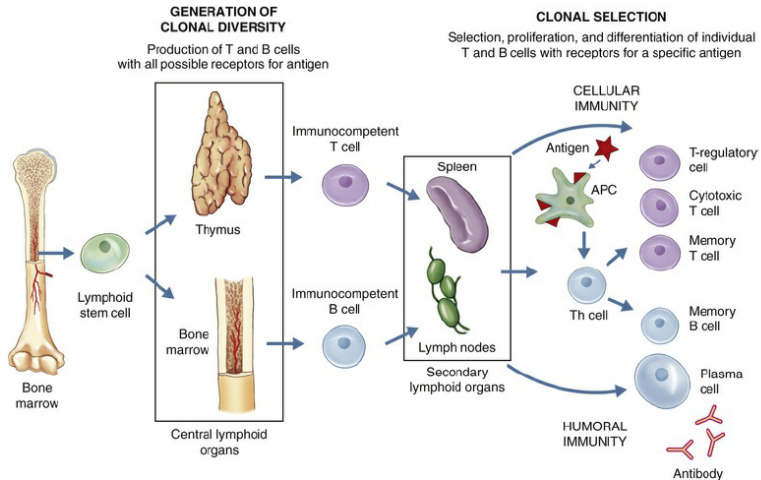
Inflamasi dan kekebalan adaptif berbeda dalam beberapa cara utama. Pertama, kekebalan adaptif berkembang lebih lambat daripada inflamasi. Komponen inflamasi sudah ada sebelumnya dalam darah dan jaringan dan diaktifkan segera setelah dan sebagai akibat dari kerusakan jaringan. Imunitas adaptif *dapat diinduksi*. Efektor dari respon imun, limfosit dan antibodi, tidak ada sebelumnya tetapi harus diproduksi

sebagai respon terhadap infeksi. Kedua, setiap respon inflamasi adalah serupa (walaupun tidak identik) terlepas dari perbedaan penyebab kerusakan jaringan atau apakah tempat inflamasi tersebut steril atau terkontaminasi mikroorganisme. Respon imun adaptif sangat *spesifik*. Limfosit dan antibodi yang diinduksi sebagai respons terhadap agen infeksi tertentu sangat spesifik untuk agen tersebut. Agen infeksius yang berbeda akan menginduksi baterai limfosit dan antibodi yang berbeda. Ketiga, sisa mediator inflamasi harus dihilangkan dengan cepat untuk membatasi kerusakan jaringan sehat di sekitarnya dan memungkinkan penyembuhan. Efektor dari respon imun adaptif berumur *panjang* dan sistemik, memberikan perlindungan jangka panjang terhadap agen infeksi tertentu. Keempat, aktivasi respon inflamasi terhadap kerusakan jaringan berulang atau infeksi berulang dengan mikroorganisme yang sama umumnya identik. Respon imun adaptif memiliki *memori*. Jika terinfeksi kembali dengan mikroorganisme yang sama, limfosit pelindung dan antibodi diproduksi dengan cepat, sehingga memberikan perlindungan jangka panjang yang permanen. Dengan demikian respon imun adaptif dibedakan dengan dapat diinduksi, spesifik, dan berumur panjang, serta memiliki memori. Sifat inflamasi

dan imunitas adaptif yang kolaboratif dan menguntungkan terkadang dapat gagal.

Karakteristik Umum Imunitas Adaptif

Sistem imun adaptif memiliki kosakatanya sendiri (Gbr. 2). Sistem kekebalan orang dewasa normal terus-menerus ditantang oleh spektrum zat yang mungkin dikenali sebagai benda asing, atau "bukan dirinya". Zat-zat ini, yang disebut *antigen asing*, sering dikaitkan dengan patogen seperti virus, bakteri, jamur, atau parasit, meskipun mereka juga ditemukan pada agen lingkungan yang tidak menular seperti serbuk sari, makanan, dan racun lebah, dan yang lain terkait dengan turunan klinis. obat-obatan, vaksin, transfusi, dan jaringan transplantasi (Tabel 1). Produk (yaitu, efektor) dari respon imun adaptif termasuk antibodi (kadang-kadang disebut **imunoglobulin**) dan limfosit yang spesifik untuk antigen tertentu.



GAMBAR 2 Gambaran Umum Respon Kekebalan. Respon imun dapat dipisahkan menjadi dua fase: *pembentukan diversitas klonal* dan *seleksi klon*. Selama pembentukan diversitas klon, sel induk limfoid dari sumsum tulang bermigrasi ke organ limfoid pusat (timus atau daerah sumsum tulang), di mana mereka menjalani serangkaian pembelahan seluler dan tahap diferensiasi menghasilkan sel T imunokompeten dari timus atau sel B imunokompeten dari sumsum tulang. Sel-sel ini masih naif karena mereka belum pernah bertemu antigen asing. Sel-sel imunokompeten memasuki sirkulasi dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder (misalnya, limpa dan kelenjar getah bening), di mana mereka tinggal di daerah yang kaya sel B dan T. Fase seleksi klonal dimulai dengan paparan antigen asing. Antigen biasanya diproses oleh antigen-presenting cells (APCs) untuk

dipresentasikan ke sel T helper (sel Th). Kerja sama antar sel antara APC, sel Th, dan sel T dan B yang imunokompeten menghasilkan tahap kedua proliferasi dan diferensiasi sel. Karena antigen telah “memilih” sel T dan B dengan reseptor antigen yang kompatibel, hanya sebagian kecil sel T dan B yang menjalani proses ini pada satu waktu. Hasilnya adalah imunitas seluler aktif atau imunitas humoral, atau keduanya. Imunitas seluler dimediasi oleh populasi sel T “efektor” yang dapat membunuh target (sel T sitotoksik) atau mengatur respon imun (sel T-regulator), serta populasi sel memori (sel T memori) yang dapat merespon lebih cepat ke tantangan kedua dengan antigen yang sama. Imunitas humoral dimediasi oleh populasi protein terlarut (antibodi) yang diproduksi oleh sel plasma dan oleh populasi sel B memori yang dapat menghasilkan lebih banyak antibodi dengan cepat untuk tantangan kedua dengan antigen yang sama.

TABEL 1

**PENGUNAAN ANTIGEN ATAU ANTIBODI SECARA
KLINIS**

SUMBER ANTIGEN	PROTEKSI: MELAWAN PENYAKIT AKTIF	PROTEKSI: VAKSINASI	DIAGNOSIS	TERAPI

Agen menular	Menetralkan atau menghancurkan mikroorganisme patogen (misalnya, respon antibodi terhadap infeksi virus)	Menginduksi respon imun aman dan protektif (misalnya, vaksin masa kanak-kanak yang direkomendasikan)	Mengukur antigen sirkulasi dari agen infeksius atau antibodi (misalnya, diagnosis infeksi hepatitis B)	Pengobatan pasif dengan antibodi untuk mengobati atau mencegah infeksi (misalnya, pemberian antibodi melawan hepatitis A)
Kanker	Mencegah tumor bertumbuh atau menyebar (misalnya, ketahanan imun untuk mencegah kanker dini)	Mencegah pertumbuhan kanker atau penyebarannya (misalnya, vaksinasi dengan antigen kanker)	Mengukur agen sirkulasi (misalnya, sirkulasi PSA untuk diagnosis kanker prostat)	Imunoterapi (misalnya, pengobatan kanker dengan antibodi melawan antigen kanker)
Zat lingkungan	Mencegah masuknya ke dalam tubuh (misalnya, IgA sekretori membatasi paparan sistemik terhadap alergen potensial)	Tidak ada contoh yang jelas	Mengukur antigen sirkulasi atau antibodi (misalnya, diagnosis alergi dengan mengukur IgE sirkulasi)	Imunoterapi (misalnya, pemberian antigen untuk desensitisasi individu dengan alergi berat)

Antigen diri sendiri	Sistem imun menoleransi terhadap antigen diri sendiri, yang bisa berubah karena agen infeksius memicu penyakit autoimun	Beberapa kasus dari vaksinasi mengubah toleransi terhadap antigen diri sendiri memicu penyakit autoimun	Mengukur antibodi sirkulasi melawan antigen diri sendiri untuk diagnosis penyakit autoimun	Tidak ada contoh yang jelas
----------------------	---	---	--	-----------------------------

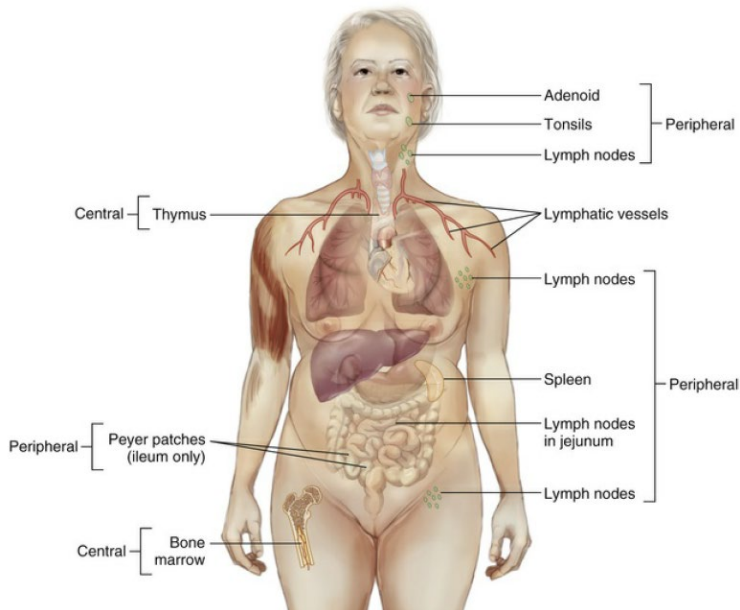
IgA, Immunoglobulin A; *PSA*, antigen spesifik prostat.

Spesifisitas dan memori adalah karakteristik utama yang membedakan respon imun dari mekanisme perlindungan lainnya. Bab ini pertama-tama membahas sifat kekhususan itu dengan mendefinisikan berbagai jenis antigen yang dikenali oleh sistem kekebalan, cara-cara di mana mereka dikenali oleh antibodi dan limfosit, dan molekul pengenalan antar sel spesifik yang diperlukan untuk respons imun yang efektif. Setelah molekul pengenalan didefinisikan, perkembangan respon imun didiskusikan. Respon imun dapat dibagi menjadi dua fase (lihat Gambar 2). Pada janin, jauh sebelum terpapar mikroorganisme infeksi apa pun, limfosit mengalami diferensiasi dan proliferasi yang ekstensif. Peristiwa ini terjadi pada organ limfoid primer (timus dan sumsum tulang). Beberapa sel induk limfoid

pada manusia memasuki timus dan berdiferensiasi menjadi **limfosit T (sel T, T menunjukkan turunan timus)** dan lainnya memasuki daerah spesifik di sumsum tulang dan berdiferensiasi menjadi **limfosit B (sel B, B menunjukkan turunan sumsum tulang)**. Setiap jenis sel mengembangkan protein permukaan sel spesifik asal yang mengidentifikasi mereka sebagai sel T atau B. Baik sel B dan T juga mengembangkan reseptor antigen permukaan sel. Reseptornya luar biasa karena sel B atau T individu diprogram untuk mengenali hanya satu antigen spesifik sebelum bertemu dengan antigen itu. Diperkirakan bahwa setiap orang telah menghasilkan populasi B dan sel T dengan keragaman yang luas dari reseptor antigen yang mampu mengenali setidaknya 10^8 antigen yang berbeda. Proses ini disebut **pembentukan diversitas klonal** (lihat Gambar 2).

Limfosit meninggalkan organ limfoid primer sebagai sel imunokompeten tetapi sel B dan T naif. Mereka **imunokompeten** karena mereka memiliki kapasitas untuk merespon antigen, tetapi naif karena mereka belum menemukan antigen. Sel-sel ini memasuki pembuluh darah dan limfatik dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder (misalnya, kelenjar getah bening, limpa) dari sistem kekebalan sistemik (Gbr. 3). Beberapa mengambil tempat tinggal di daerah yang kaya sel B dan

sel T dari organ-organ tersebut dan yang lain masuk kembali ke sirkulasi. Sekitar 60% hingga 70% limfosit yang bersirkulasi adalah sel T imunokompeten, dan 10% hingga 20% adalah sel B imunokompeten.



GAMBAR 3 Jaringan Limfoid: Tempat Diferensiasi Sel B dan Sel T. Limfosit yang belum matang bermigrasi melalui jaringan limfoid sentral (primer): sumsum tulang (jaringan limfoid pusat untuk limfosit B) dan timus (jaringan limfoid pusat untuk limfosit T). Limfosit dewasa kemudian berada di daerah yang kaya limfosit T dan B pada jaringan limfoid perifer (sekunder).

Fase kedua, yang disebut **seleksi klonal**, diprakarsai oleh paparan antigen asing yang biasanya berhubungan dengan infeksi (lihat Gambar 2). Antigen bereaksi dengan, atau memilih, klon sel B dan T dengan reseptor permukaan melawan antigen spesifik tersebut dan memulai proses diferensiasi dan proliferasi lebih lanjut menjadi sel efektor matang. Prosesnya membutuhkan kerja sama di antara berbagai sel di organ limfoid sekunder; sebagian besar antigen perlu diproses (pemrosesan antigen) oleh sel fagosit, terutama sel dendritik, yang juga menyajikan antigen yang diproses pada permukaannya dan menyajikan (**presentasi antigen**) antigen ke limfosit. Sel-sel ini umumnya disebut antigen-processing atau **antigen-presenting cell (APCs)**. Dengan demikian dimulailah simfoni interaksi seluler yang menentukan seleksi klon, yang melibatkan APC dan beberapa subset sel B dan T, adhesi antar sel melalui reseptor antigen dan molekul adhesi antar sel spesifik, produksi dan respons terhadap beberapa sitokin, dan akhirnya diferensiasi imunokompeten B dan T. sel menjadi sel efektor yang sangat terspesialisasi. Sel B berkembang menjadi sel plasma yang menjadi pabrik untuk produksi antibodi. Sel T berkembang menjadi beberapa subset yang mengidentifikasi dan membunuh sel target sel (**T-**

sitotoksik [sel Tc]), mengatur respon imun dengan membantu proses seleksi klon (**sel T-helper [sel Th]**), atau menekan atau membatasi respon imun (**sel T-regulator [sel Treg]**). Baik sel B dan T juga berdiferensiasi menjadi berumur panjang **sel memori** yang ada selama beberapa dekade atau, dalam beberapa kasus, kehidupan individu. Sel memori "mengingat" antigen awal dan dengan cepat diaktifkan jika paparan kedua terjadi pada mikroorganisme yang sama.

Imunitas Humoral dan Diperantarai Sel

Respon imun memiliki dua lengan: antibodi dan sel T, keduanya melindungi terhadap infeksi. Antibodi bersirkulasi dalam darah dan dalam sekresi dan bertahan melawan mikroba ekstraseluler yang ditemukan dalam cairan dan racun mikroba tersebut. Interaksi ini dapat mengakibatkan inaktivasi langsung mikroorganisme atau aktivasi berbagai mediator inflamasi (misalnya komplemen, fagosit) yang akan menghancurkan patogen. Antibodi terutama bertanggung jawab untuk perlindungan terhadap banyak bakteri dan virus. Lengan respon imun ini disebut respon imun humoral, atau **imunitas humoral**.

Sel T efektor ditemukan dalam darah dan jaringan serta organ dan bertahan melawan patogen intraseluler

(misalnya, beberapa virus) dan sel kanker. Sel T dapat menghasilkan sitokin yang merangsang respon protektif dari leukosit lain. Lainnya berkembang menjadi sel Tc yang menyerang dan membunuh target seluler secara langsung. Lengan respons imun ini disebut respons imun seluler, atau **imunitas seluler**. Respon imun humoral dan seluler saling bergantung pada banyak tingkatan. Pada akhirnya, keberhasilan respons imun yang didapat tergantung pada fungsi respon humoral dan seluler, serta interaksi yang tepat di antara keduanya.

Imunitas Aktif vs. Imunitas Pasif

Imunitas adaptif dapat aktif atau pasif, tergantung pada apakah antibodi atau sel T diproduksi oleh individu sebagai respons terhadap antigen atau diberikan secara langsung. **Imunitas aktif (kekebalan didapat aktif)** dihasilkan oleh individu baik setelah paparan alami terhadap antigen atau setelah imunisasi, sedangkan **imunitas pasif (kekebalan didapat pasif)** tidak melibatkan respon imun inang sama sekali. Sebaliknya, kekebalan pasif terjadi ketika antibodi atau limfosit T yang terbentuk sebelumnya ditransfer dari donor ke penerima. Hal ini dapat terjadi secara alami, seperti dalam perjalanan antibodi ibu melintasi plasenta ke

janin, atau secara artifisial, seperti di klinik yang menggunakan imunoterapi untuk penyakit tertentu. Individu yang tidak divaksinasi yang terpapar agen infeksi tertentu (misalnya, virus hepatitis A, virus rabies) sering akan diberikan imunoglobulin yang dibuat dari individu yang sudah memiliki antibodi terhadap patogen tertentu (lihat Tabel 8.1). Sedangkan kekebalan didapat aktif berumur panjang, kekebalan pasif hanya sementara karena antibodi donor atau sel T akhirnya dihancurkan.

Pengenalan dan Respon

Dasar dari setiap respon imun yang sukses adalah pengenalan spesifik antigen oleh antibodi atau reseptor pada permukaan sel B atau T, diikuti oleh serangkaian komunikasi antar sel yang kompleks di antara berbagai APC dan limfosit. Untuk memahami sepenuhnya respon imun, pertama-tama perlu dipahami dasar pengakuan itu. Banyak molekul yang dibahas dalam bab ini adalah bagian dari tata nama yang menggunakan awalan "CD" diikuti dengan angka (misalnya, CD1 atau CD2) (Tabel 8.2). Definisi format **CD (cluster of differential)** telah berubah dari waktu ke waktu. Awalnya digunakan untuk menggambarkan protein yang ditemukan pada permukaan limfosit. Saat ini, CD adalah format yang

diterima untuk pelabelan keluarga protein yang sangat besar yang ditemukan di permukaan banyak sel. Banyak yang memiliki nama alternatif yang terkait dengan fungsinya, yang dapat digunakan dalam bab ini. Daftar molekul yang teridentifikasi terus meningkat (jumlah molekul dengan penunjukan CD mungkin lebih dari 370). Dengan cara yang sama, daftar sitokin yang diketahui terus bertambah, dengan lebih dari 70 telah diidentifikasi sejauh ini. Sejumlah besar molekul CD dan sitokin berkontribusi pada respon imun didapat. Buku ini mencoba untuk fokus pada sejumlah kecil contoh yang sangat penting untuk menggambarkan interaksi yang sangat rumit, tetapi sangat efektif, yang terjadi untuk menghasilkan respon imun protektif.

TABEL 2

MOLEKUL CD YANG DIPILIH DAN FUNGSINYA

MOLEKUL CD	LOKASI PRIMER	FUNGSI
CD1	APC	Menyajikan antigen lipid
CD2	Semua sel T, sel NK	Penanda sel T; adhesi molekul yang terikat ke CD58 (LFA-3) dan menyediakan sinyal konstimulatori

CD3	Semua sel T	Terkait dengan TCR dan memberikan sinyal intraseluler
CD4	Sel Th	Terikat ke MHC kelas II sebagai ko-reseptor dengan TCR
CD8	Sel Tc	Terikat ke MHC kelas I sebagai koreseptor dengan sel TCR
CD19	Sel B	Kompleks dengan CD21 untuk membentuk koreseptor untuk sel B Sel
CD20	Sel B	Pengatur utama fungsi sel B
CD21	Sel B	Reseptor untuk komplemen yang membentuk kompleks dengan CD19 untuk membentuk koreseptor untuk sel B
CD25	Sel T teraktivasi	Rantai alfa reseptor IL-2
CD28	Sel T	Molekul adhesi yang mengikat CD80 untuk memberikan sinyal kostimulatori untuk sel Tc
CD40	Sel B, makrofag	Molekul adhesi yang mengikat CD154 untuk memberikan sinyal kostimulatori untuk sel B

CD45	Semua limfosit	Memiliki banyak jenis; menambah sinyal antigen
CD58 (LFA-3)	Kebanyakan sel	Molekul adhesi yang mengikat CD2 untuk memberikan sinyal kostimulatori
CD80 (B7-1)	APCs	Molekul adhesi yang mengikat CD28 untuk memberikan sinyal kostimulatori
CD154 (CD40L)	Sel Th2	Molekul adhesi yang mengikat ke CD40 untuk memberikan sinyal kostimulatori

APC, sel penyaji antigen; *IL*, interleukin; *MHC*, kompleks histokompatibilitas utama; *NK*, pembunuh alami; *Tc*, sitotoksik; *TCR*, reseptor sel T; *Th*, T-helper.

Antigen dan Imunogen

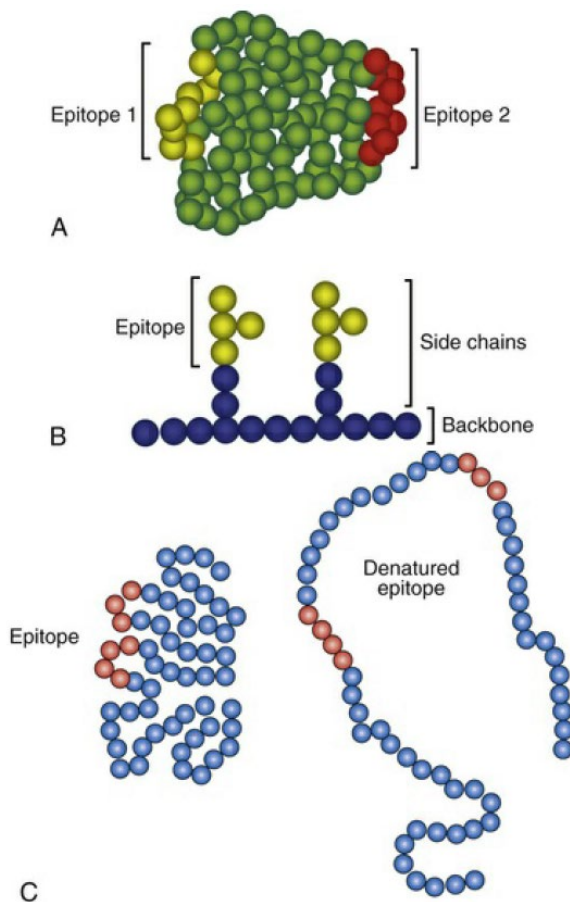
Awalnya, kita perlu memahami molekul yang menjadi sasaran respons imun. Meskipun istilah antigen dan imunogen umumnya digunakan sebagai sinonim, ada perbedaan penting secara klinis antara keduanya.

Antigen adalah istilah yang umum digunakan untuk menggambarkan molekul yang dapat *bereaksi dengan* situs pengikatan pada antibodi atau reseptor antigen pada sel B dan T. Sebagian besar, tetapi tidak semua,

antigen juga **imunogen**. Antigen yang bersifat **imunogenik** akan *menginduksi* respon imun, menghasilkan produksi antibodi atau sel T fungsional. Jadi suatu zat mungkin antigenik namun tidak imunogenik.

Bagian tepat dari antigen yang dikonfigurasi untuk pengenalan dan pengikatan disebut **determinan antigeniknya**, atau **epitop**. Bagian yang cocok pada antibodi atau reseptor limfosit kadang-kadang disebut sebagai *situs pengikatan antigen*, atau **paratope**. Ukuran determinan antigenik relatif kecil, mungkin hanya beberapa asam amino atau residu karbohidrat pada permukaan molekul besar (Gbr. 4). Determinan antigenik mungkin linier atau konformasi. Misalnya, penentu antigenik linier terdiri dari asam amino (atau bahan kimia lainnya) yang berdekatan dalam struktur primer molekul; sehingga mereka stabil ketika molekul didenaturasi. Determinan antigenik konformasi terdiri dari asam amino yang hanya berdekatan ketika molekul dilipat dengan tepat. Ketika molekul didenaturasi atau diproses, determinan antigenik itu dihancurkan. Oleh karena itu makromolekul (misalnya, protein, polisakarida, asam nukleat) biasanya mengandung determinan antigenik multipel dan beragam, dan respons imun terhadap makromolekul biasanya terdiri

dari campuran antibodi spesifik terhadap beberapa determinan ini.



GAMBAR 4 Determinan Antigen (Epitop). Yang ditampilkan disini adalah contoh epitope linier umum pada protein (A) dan polisakarida (B) dan epitop konformasi pada protein (C). Pada gambar A,

antigenik protein mungkin memiliki beberapa epitop yang berbeda (epitop 1 dan 2) yang bereaksi dengan antibodi yang berbeda. Setiap bagian mewakili asam amino, dengan bagian kuning mewakili epitop 1 dan bagian merah mewakili epitop 2. Masing-masing epitop dapat terdiri dari delapan atau sembilan asam amino. Di B, polisakarida dibangun dari tulang punggung dengan rantai samping bercabang. Setiap bagian mewakili karbohidrat individu, dengan bagian kuning mewakili karbohidrat yang membentuk epitop. Dalam contoh ini, dua epitop identik diperlihatkan yang akan mengikat dua antibodi identic. Pada gambar C, epitop terdiri dari asam amino dari bagian yang berbeda dari urutan primer yang ditempatkan dekat satu sama lain selama pelipatan molekul. Ketika molekul didenaturasi, epitop dihancurkan.

Kriteria tertentu mempengaruhi sejauh mana antigen bersifat imunogenik. Ini termasuk (1) asing bagi inangnya, (2) ukurannya sesuai, (3) memiliki kompleksitas kimia yang memadai, dan (4) ada dalam jumlah yang cukup.

Yang paling utama di antara kriteria imunogenisitas adalah keanehan antigen. Sebuah **antigen diri sendiri** adalah bagian dari riasan individu yang memenuhi semua kriteria ini *kecuali* keasingannya dan biasanya tidak menimbulkan respon imun. Jadi kebanyakan

individu *toleran* terhadap antigen mereka sendiri. Sistem kekebalan memiliki kemampuan yang sangat baik untuk membedakan diri (self-antigens) dari nonself (antigen asing). Toleransi pernah dianggap sebagai keadaan tidak responsif di mana sistem kekebalan secara pasif membiarkan antigen diri bertahan, tetapi toleransi sekarang diketahui memiliki berbagai mekanisme. Dalam beberapa kasus, keadaan toleransi pusat ada, di mana limfosit dengan reseptor terhadap antigen diri telah dihilangkan selama generasi keragaman klon. Dalam kasus lain, toleransi adalah toleransi perifer yang dimediasi oleh sel Treg (lihat Gambar 8.2). Daripada hanya menoleransi beberapa antigen diri, sistem kekebalan secara aktif mencegah atau membatasi pengenalan mereka oleh limfosit dan antibodi. Beberapa patogen telah mengembangkan keunggulan bertahan hidup dengan kapasitas mereka untuk meniru antigen diri dan menghindari menginduksi respon imun.

Ukuran molekul juga berkontribusi pada imunogenisitas antigen. Secara umum, molekul besar (lebih besar dari 10.000 dalton), seperti protein, polisakarida, dan asam nukleat, paling imunogenik. Molekul dengan berat molekul rendah, seperti asam amino, monosakarida, asam lemak, dan basa purin dan pirimidin, cenderung tidak mampu menginduksi respon

imun. Banyak molekul kecil dapat berfungsi sebagai **hapten**: antigen yang terlalu kecil untuk menjadi imunogenik sendiri tetapi menjadi imunogenik setelah berikatan dengan molekul yang lebih besar yang berfungsi sebagai **pembawa** hapten. Misalnya, antigen penisilin (antibiotik -laktam sekitar 243 dalton) dan poison ivy (yang mengandung urushiol, getah berminyak sekitar 1500 dalton) adalah hapten, tetapi mereka memulai respons alergi hanya setelah mengikat molekul besar- protein berat dalam darah atau kulit individu yang alergi. Antigen yang menginduksi respon alergi juga disebut **alergen**.

Kompleksitas kimia mempengaruhi imunogenisitas. Imunogen terbaik mengandung keragaman komponen kimia yang berbeda. Misalnya, protein sintetik besar yang hanya terdiri dari asam amino alanin tidak akan sangat imunogenik meskipun ukurannya dan asing. Namun, jika asam amino lain, seperti tirosin, triptofan, atau fenilalanin, dimasukkan ke dalam struktur, tingkat imunogenisitas akan meningkat pesat.

Akhirnya, antigen yang hadir dalam jumlah yang sangat kecil atau besar mungkin tidak dapat menimbulkan respon imun dan oleh karena itu menurut definisi juga nonimunogenik. Dalam banyak kasus, paparan jumlah antigen yang ekstrem tinggi atau rendah

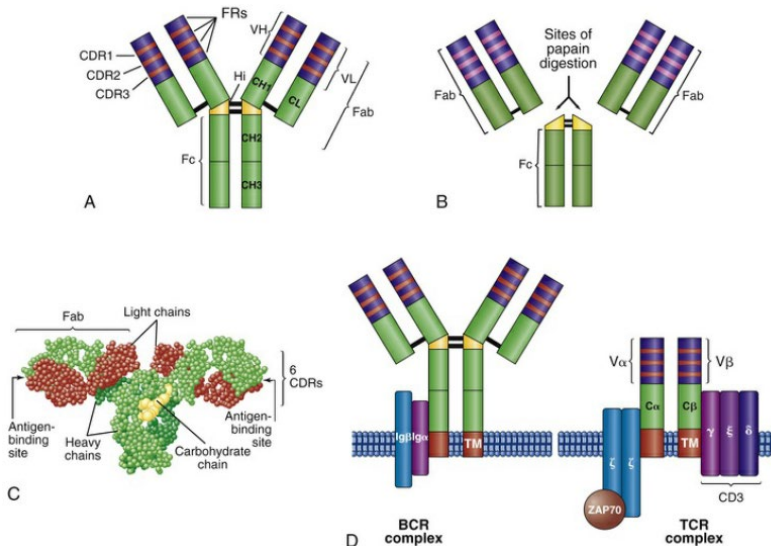
dapat menyebabkan keadaan toleransi daripada kekebalan.

Bahkan jika antigen memenuhi semua kriteria ini, kualitas dan intensitas respons imun mungkin masih dipengaruhi oleh berbagai faktor tambahan. Misalnya, rute dan pembawa masuk atau pemberian antigen sangat penting untuk imunogenisitas beberapa antigen. Ini memiliki implikasi klinis yang penting. Rute yang paling umum untuk administrasi klinis antigen, seperti vaksin, adalah intravena, intraperitoneal, subkutan, intranasal, dan oral. Setiap rute secara khusus merangsang serangkaian jaringan yang mengandung limfosit (limfoid) yang berbeda dan karenanya menghasilkan induksi berbagai jenis respons imun yang dimediasi sel atau humoral. Untuk beberapa vaksin, rute dapat mempengaruhi protektif dari respon imun sehingga individu terlindungi jika diimunisasi dengan satu rute, tetapi dapat tetap rentan terhadap infeksi jika diberikan melalui rute yang berbeda. Imunogenisitas antigen juga dapat diubah dengan dikirimkan bersama dengan zat yang merangsang respon imun; zat ini dikenal sebagai *adjuvant*. Akhirnya, susunan genetik inang dapat memainkan peran penting dalam kemampuan sistem kekebalan untuk merespons banyak antigen; beberapa individu tampaknya tidak dapat

merespon imunisasi dengan antigen tertentu, sedangkan mereka merespon dengan baik terhadap antigen lain. Misalnya, sebagian kecil populasi mungkin gagal menghasilkan respons imun yang terukur terhadap vaksin umum, meskipun telah disuntik berkali-kali, padahal mereka akan merespons dengan baik terhadap vaksin yang berbeda. Banyak faktor lain yang dapat memodulasi respon imun. Hal ini termasuk usia individu, status gizi, dan status reproduksi, serta paparan cedera traumatis, adanya penyakit bersamaan, atau penggunaan obat imunosupresif.

Molekul yang Mengenali Antigen

Antigen secara langsung dikenali oleh tiga molekul: antibodi yang bersirkulasi dan reseptor antigen pada permukaan limfosit (**reseptor sel B**, atau **BCR**) dan limfosit (**reseptor sel T**, atau **TCR**) (Gambar 5).



GAMBAR 5 Molekul Pengikat Antigen. Molekul pengikat antigen termasuk antibodi terlarut (A, B, C) dan reseptor permukaan sel (D). A, Molekul antibodi tipikal terdiri dari dua rantai berat identik dan dua rantai ringan identik yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (– antara rantai rantai pada gambar). Setiap rantai berat dibagi menjadi tiga wilayah dengan urutan asam amino yang relatif konstan (*CH1*, *CH2*, dan *CH3*) dan wilayah dengan urutan asam amino variabel (*VH*). Setiap rantai ringan dibagi menjadi wilayah konstan (*CL*) dan wilayah variabel (*VL*). Daerah hinge (*Hi*) menyediakan fleksibilitas dalam beberapa kelas antibodi. Dalam setiap wilayah variabel terdapat tiga wilayah penentu komplementer yang sangat bervariasi (*CDR1*, *CDR2*, *CDR3*) yang dipisahkan oleh wilayah kerangka kerja yang relatif konstan (*FR*). B,

Fragmentasi molekul antibodi dengan pencernaan terbatas pada enzim papain telah mengidentifikasi tiga bagian penting dari molekul: fragmen yang dapat dikristalisasi (Fc) dan dua fragmen yang identik pengikat antigen (Fab). Kedua fragmen Fab mengikat antigen. Saat antibodi terlipat (C), CDR ditempatkan berdekatan untuk membentuk situs pengikatan antigen. D, Reseptor antigen pada permukaan sel B (*BCR kompleks*) adalah antibodi monomer dengan struktur yang mirip dengan antibodi yang bersirkulasi, dengan tambahan daerah transmembran hidrofobik (*TM*) yang mengikat molekul ke permukaan sel. Kompleks BCR aktif mengandung molekul (*Iga* dan *Igβ*) yang bertanggung jawab untuk sinyal intraseluler setelah reseptor mengikat antigen. Reseptor sel T (*TCR*) terdiri dari rantai dan rantai yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Setiap rantai terdiri dari daerah konstan (*Ca* dan *Cβ*) dan daerah variabel (*V* dan *Vβ*). Setiap wilayah variabel mengandung CDR dan FR dalam struktur yang mirip dengan antibodi.

TCR aktif dikaitkan dengan beberapa molekul yang bertanggung jawab untuk sinyal intraseluler. Ini termasuk CD3, yang merupakan kompleks subunit (*gamma*), (*epsilon*), dan (*delta*), dan kompleks dua molekul (*zeta*). Molekul melekat pada sitoplasma protein kinase (*ZAP70*) yang penting untuk pensinyalan intraseluler. (C diadaptasi dari Patton KT, Thibodeau GA: *Anatomy & physiology*, ed 9, St Louis, 2016, Mosby.)

Antibodi

Pemahaman tentang antibodi dan bagaimana mereka bereaksi dengan antigen akan memberikan dasar untuk topik yang lebih kompleks, seperti sel B dan reseptor sel T untuk antigen. **Antibodi**, atau imunoglobulin, adalah glikoprotein serum yang diproduksi oleh sel plasma dalam menanggapi tantangan oleh imunogen. Istilah *imunoglobulin* digunakan sebagai deskripsi generik dari kelompok umum antibodi, sedangkan istilah *antibodi* biasanya menunjukkan satu set imunoglobulin tertentu yang diketahui memiliki spesifisitas untuk antigen tertentu.

Kelas

Terdapat lima kelas molekuler imunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE, dan IgD) yang dicirikan oleh perbedaan antigenisitas, struktur, dan fungsi. Dalam dua kelas imunoglobulin terdapat beberapa subkelas yang berbeda termasuk empat subkelas IgG dan dua subkelas IgA (Tabel 3).

TABEL 8.3
SIFAT IMUNOGLOBULIN

	IgG	IgM	IgA
			
Sifat Fisiokimiawi dari Immunoglobulin			
Subkelas	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgM	IgA1, IgA2
Berat rantai	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	μ	$\alpha 1, \alpha 2$
MW	146.000	970.000	160.000
Kadar serum*	850, 290, 95, 50	135	290, 50
Sifat Biologis Immunoglobulin			
Aktivasi komplemen	Iya IgG3 > IgG1 > IgG2	Iya	Tidak
Fc terikat pada fagosit	Iya IgG1, IgG3	Tidak	Tidak
Fc terikat pada sel mast	Iya IgG4	Tidak	Tidak

Fc terikat pada platelet	Iya	Tidak	Tidak
Transfer plasenta	Iya IgG1 = IgG3 > IgG4 > IgG2	Tidak	Tidak
Fungsi Biologis			
	Netralisasi toksin, aktivasi komplemen, opsonisasi, imunitas jangka panjang	Produksi antibody awal, aglutinasi, fiksasi komplemen, reseptor sel B	Netralisasi

*Rata-rata kadar dewasa (mg/dL) diatur oleh subkelas.

Fc, Fragmen dapat dikristalkan; MW, berat molekul dalam dalton.

IgG adalah kelas imunoglobulin yang paling melimpah, membentuk 80% hingga 85% dari yang beredar di tubuh dan bertanggung jawab atas sebagian besar aktivitas perlindungan terhadap infeksi (lihat Tabel 8.3). IgG ibu diangkut melintasi plasenta selama kehamilan dan melindungi bayi yang baru lahir selama

6 bulan pertama kehidupan. Empat subkelas IgG telah dijelaskan: IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4.

IgA dapat dibagi menjadi dua subkelas, IgA1 dan IgA2. Molekul IgA1 ditemukan terutama dalam darah, sedangkan IgA2 adalah kelas antibodi yang dominan ditemukan dalam sekresi tubuh normal (**IgA [sIgA] sekretori**). Molekul sIgA adalah dimer yang ditambatkan bersama melalui rantai J dan “bagian sekretori.” Bagian sekretori ini melekat pada dimer IgA di dalam sel epitel mukosa dan melindungi imunoglobulin ini terhadap degradasi oleh enzim yang juga ditemukan dalam sekresi.

IgM adalah imunoglobulin terbesar dan biasanya ada sebagai pentamer (molekul yang terdiri dari lima molekul identik yang lebih kecil) yang distabilkan oleh rantai J (penggabungan). Ini adalah antibodi pertama yang diproduksi selama respons awal, atau primer, terhadap antigen. IgM biasanya disintesis pada awal kehidupan neonatus, tetapi dapat meningkat sebagai respons terhadap infeksi dalam kandungan.

Informasi tentang peran IgD terbatas. Kelas imunoglobulin ini ditemukan dalam konsentrasi yang sangat rendah dalam darah. IgD berfungsi sebagai reseptor antigen pada permukaan limfosit B awal.

IgE biasanya pada konsentrasi rendah dalam sirkulasi. Ini berfungsi sebagai mediator dari banyak respons alergi yang umum dan dalam pertahanan melawan infeksi parasit.

Struktur Molekul

Analisis struktural imunoglobulin dimulai dengan studi awal Porter tentang efek enzim papain untuk mencerna IgG. IgG dipecah menjadi tiga fragmen, dua di antaranya identik. Dua fragmen identik mempertahankan kemampuan untuk mengikat antigen, dan masing-masing disebut **fragmen pengikat antigen (Fab)**. Fragmen ketiga mengkristal ketika dipisahkan dari bagian Fab dan disebut **fragmen kristal (Fc)** (lihat Gambar 5).

Bagian Fab berisi situs pengenalan identik (reseptor) untuk penentu antigenik dan memberikan spesifisitas molekul terhadap antigen tertentu. Bagian Fc bertanggung jawab atas sebagian besar fungsi biologis antibodi yang memiliki antigen terikat, termasuk aktivasi kaskade komplemen dan **opsonisasi** dengan mengikat reseptor Fc pada permukaan sel sistem imun bawaan.

Struktur dasar molekul antibodi terdiri dari empat rantai polipeptida—dua rantai ringan (L) identik dan dua

rantai berat (H) identik (lihat Gambar 5). Kelas antibodi ditentukan oleh rantai berat yang digunakan: gamma (IgG), mu (IgM), alfa (IgA), epsilon (IgE), atau delta (IgD). Rantai ringan molekul antibodi adalah tipe kappa (κ) atau lambda (λ). Rantai ringan dan rantai berat disatukan oleh dua kekuatan utama: ikatan nonkovalen dan ikatan disulfida. Satu set jembatan disulfida antara rantai berat terjadi di **daerah hinge** dan dalam beberapa kasus memberikan tingkat fleksibilitas molekuler di situs tersebut sehingga daerah Fab dapat bergerak. Sebuah sel plasma individu hanya menghasilkan satu jenis rantai H dan satu jenis rantai L pada suatu waktu; misalnya, satu sel plasma hanya dapat menghasilkan IgGk, sedangkan sel plasma lainnya akan memproduksi kelas antibodi lain dengan rantai ringan atau.

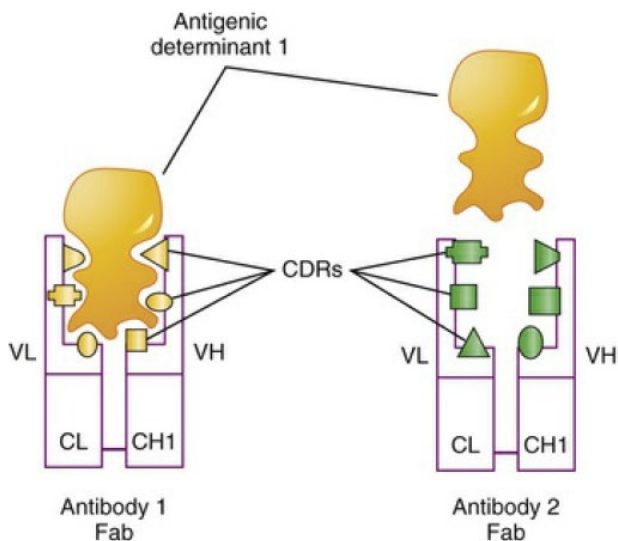
Rantai ringan dan berat dibagi lagi menjadi daerah konstan (C) dan variabel (V). Daerah konstan memiliki urutan asam amino yang relatif stabil dalam kelas atau subkelas imunoglobulin tertentu atau jenis rantai ringan tertentu. Jadi urutan asam amino dari daerah konstan satu rantai berat IgG1 harus hampir identik dengan urutan daerah yang sama dari rantai berat IgG1 lainnya, bahkan jika mereka bereaksi dengan antigen yang berbeda. Ini juga berlaku untuk rantai ringan; semua rantai memiliki daerah konstan yang sangat mirip yang

berbeda dari yang ada di rantai. Urutan asam amino dari daerah variabel dalam rantai berat dan ringan, bagaimanapun, sangat berbeda dan menentukan spesifisitas pengikatan antigen dari molekul. Oleh karena itu, dua molekul IgG1 terhadap antigen yang berbeda mungkin memiliki daerah konstan yang serupa tetapi memiliki banyak perbedaan dalam urutan asam amino dari daerah variabelnya. Keragaman sekuens asam amino pada daerah variabel dilokalisasi menjadi tiga daerah pada daerah variabel. Ketiga area ini dulunya disebut *wilayah hipervariabel*, tetapi sekarang disebut **wilayah penentu komplementer (CDRs)**. Empat wilayah yang memisahkan CDR memiliki urutan asam amino yang relatif stabil dan disebut **wilayah kerangka kerja (FRs)**.

Antigen Binding

Situs antigen-binding dibentuk dengan melipat molekul antibodi sehingga CDR daerah variabel dari kedua rantai berat (V_H) dan rantai ringan (V_L) dipindahkan dekat, sehingga situs pengikatan dibatasi oleh tiga CDR dari rantai berat dan tiga CDR dari rantai ringan (lihat Gambar 5). Sebagian besar protein secara alami akan melipat dan mengambil struktur sekunder atau tersier. FR mengontrol akurasi pelipatan di daerah variabel

antibodi sehingga CDR di kedua daerah variabel ditempatkan pada posisi yang akurat untuk mengikat antigen. Spesifisitas antibodi terhadap antigen tertentu ditentukan oleh sifat kimia asam amino tertentu dalam enam CDR dan bentuk situs pengikatan. Antigen yang akan mengikat paling kuat harus memiliki sifat kimia dan topografi komplementer dengan tempat pengikatan yang dibentuk oleh antibodi. Antigen cocok dengan tempat pengikatan ini dengan spesifisitas kunci ke dalam gembok dan ditahan di sana oleh interaksi kimia nonkovalen (Gbr. 6). Dalam beberapa kasus substitusi asam amino kritis tunggal dalam CDR mungkin memiliki efek yang signifikan pada bentuk situs pengikatan dan spesifisitas molekul antibodi.



GAMBAR 6 Pengikatan Antigen-Antibodi. Spesifisitas yang diperlukan untuk pengikatan antibodi dengan antigen ditentukan oleh bentuk dan kimia dari enam wilayah penentu komplementer (*CDR*) di situs penggabungan pada wilayah variabel antibodi. Gambar ini menunjukkan dua antibody berbeda (bagian *Fab* dari antibodi 1 dan antibodi 2) yang memiliki set *CDR* yang berbeda dan oleh karena itu spesifisitasnya berbeda. Seperti yang ditunjukkan, determinan antigenik yang bereaksi baik dengan antibodi 1 tidak dapat bereaksi dengan antibodi 2 karena perbedaan tempat penggabungan antibodi.

CH, Daerah konstan dari rantai berat; *CL*, wilayah konstan rantai ringan; *Fab*, fragmen pengikat antigen; *V*, variabel; *VH*, rantai berat variabel; *VL*, rantai ringan variabel.

Karena rantai berat dan ringan identik dalam molekul antibodi yang sama, kedua situs pengikatan juga identik dan memiliki spesifisitas untuk antigen yang sama. Jumlah situs pengikatan antigen fungsional disebut antibodi **valensi**. Sebagian besar kelas antibodi (yaitu, IgG, IgE, IgD, dan IgA yang bersirkulasi) memiliki valensi 2, tetapi IgA sekretori memiliki valensi 4. IgM, sebagai pentamer, memiliki valensi teoritis 10, tetapi secara bersamaan hanya dapat menggunakan sekitar 5 situs pengikatan karena molekul antigen besar yang mengikat 1 situs memblokir pengikatan antigen ke situs lain.

Kompleks Reseptor Sel B

Kompleks **reseptor sel B (BCR)** adalah **kompleks** antibodi terikat ke permukaan sel dan molekul lain yang terlibat dalam signaling intraseluler (lihat Gambar 5). Perannya adalah untuk mengenali antigen dan mengkomunikasikan informasi tersebut ke inti sel. Oleh karena itu kompleks BCR terdiri dari molekul pengenalan antigen dan molekul aksesori yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler (Iga dan Ig β). BCR pada permukaan sel B imunokompeten adalah IgM terkait membran (mIgM) dengan atau tanpa imunoglobulin IgD (mIgD). Bagian imunoglobulin dari BCR diproduksi dari gen yang sama yang digunakan oleh sel plasma untuk antibodi terlarut dan memiliki spesifisitas antigen yang sama dengan antibodi sirkulasi yang dihasilkan dari sel yang sama setelah seleksi klon. Sebagai BCR, bagaimanapun, mIgM adalah monomer daripada pentamer, dan baik mIgM dan mIgD mengekspresikan daerah transmembran hidrofobik ekstra yang berlabuh ke daerah hidrofobik membran plasma.

Kompleks pensinyalan BCR terdiri dari dua heterodimer Iga dan Ig β yang terkait erat dengan BCR dan mengandung aktivitas pensinyalan tirosin kinase. Bagian antibodi dari kompleks BCR bertanggung jawab untuk pengenalan dan pengikatan antigen, tetapi

dengan sendirinya tidak dapat memberikan sinyal intraseluler yang diperlukan untuk mengaktifkan sel B dan menyelesaikan pematangannya menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Pesan itu disampaikan oleh heterodimer Ig α dan Ig β .

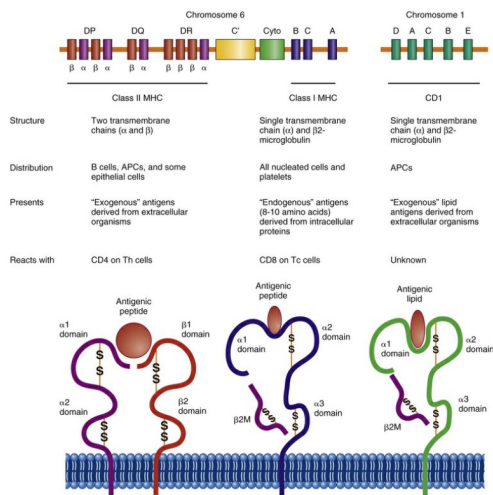
Kompleks Reseptor Sel T

Limfosit T menggunakan susunan protein yang serupa tetapi berbeda dalam pengenalan dan responsnya terhadap antigen. Kompleks **reseptor sel T (TCR)** terdiri dari protein transmembran seperti antibodi (TCR) dan sekelompok protein aksesori (secara kolektif disebut sebagai **CD3**) yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler (lihat Gambar 5). TCR yang paling umum menyerupai wilayah Fab antibodi dan terdiri dari dua rantai protein, rantai α dan β , yang masing-masing memiliki wilayah variabel dan konstan dan dikodekan dari gen yang terletak secara independen dari rantai berat dan ringan antibodi. Mirip dengan BCR, TCR bertanggung jawab untuk pengenalan dan pengikatan antigen, sedangkan protein aksesori bertanggung jawab atas sinyal intraseluler yang diperlukan untuk aktivasi dan diferensiasi sel T. Masing-masing komponen individu kompleks TCR adalah penting, dan beberapa defek berat

pada respon imun sel T telah dikaitkan dengan mutasi pada komponen individu kompleks.

Molekul yang Menghadirkan Antigen

Untuk respon imun yang efektif, sebagian besar antigen harus diproses oleh APC dan disajikan pada permukaan sel oleh molekul khusus, molekul **kompleks histokompatibilitas utama (MHC)** (Gambar 7). Molekul MHC pada manusia juga disebut *human leukocyte antigens* (HLA). Beberapa jenis antigen diproses hanya oleh sel yang sangat terspesialisasi: APC. Jenis antigen lain dapat diproses dan disajikan oleh hampir semua jenis sel. Beberapa set molekul permukaan sel memiliki tanggung jawab untuk menyajikan antigen secara tepat. Molekul-molekul ini dijelaskan selanjutnya.



GAMBAR 7 Genetika dan Struktur Molekul Penyaji Antigen. Tiga set molekul terutama bertanggung jawab untuk presentasi antigen: MHC kelas I, MHC kelas II, dan CD1. Molekul kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dikodekan dari wilayah MHC pada kromosom 6, yang berisi informasi untuk molekul kelas I dan kelas II, serta untuk beberapa molekul lain yang berpartisipasi dalam respon bawaan atau imun. Ini termasuk beberapa protein pelengkap (*C'*) dan sitokin (*Cyto*), yang disebut sebagai *molekul MHC kelas III*. Tiga molekul utama kelas I, HLA-A, HLA-B, dan HLA-C, disajikan di sini, tetapi wilayah ini berisi informasi untuk rantai dari beberapa molekul lain, termasuk HLA-E, HLA-F, dan HLA-G. Kompleks produk kelas I MHC dengan β 2-mikroglobulin, yang dikodekan oleh gen pada kromosom 15. Molekul kelas I MHC menyajikan antigen peptida kecil dalam saku yang dibentuk oleh domain α 1 dan α 2 dari rantai α . Konformasi molekul distabilkan oleh β 2-mikroglobulin (β 2M) serta oleh ikatan disulfide intrachain (-SS-). Rantai dan molekul kelas II juga dikodekan di wilayah ini: HLA-DR, HLA-DP, dan HLA-DQ. Dalam beberapa kasus, beberapa gen untuk rantai alfa dan beta tersedia. Molekul MHC kelas II menyajikan antigen peptida dalam kantong yang dibentuk oleh domain α 1 dari rantai α dan domain β 1 dari rantai β . Gen untuk molekul CD1 dikodekan pada kromosom 1, yang berisi gen untuk lima rantai (CD1A-E), dan kompleks rantai α dengan β 2-mikroglobulin untuk menyajikan antigen lipid dalam kantong

yang dibentuk oleh domain $\alpha 1$ dan $\alpha 2$. Ketiga setpenyaji antigen ditambatkan ke membran plasma oleh daerah hidrofobik di ujung rantai α . APC, sel penyaji antigen; T_c , T sitotoksik; T_h , T-helper.

Kompleks Histokompatibilitas Utama

Molekul MHC adalah glikoprotein yang ditemukan pada permukaan semua sel manusia kecuali sel darah merah. Mereka dibagi menjadi dua kelas umum, kelas I dan kelas II, berdasarkan struktur molekulnya, distribusi di antara populasi sel, dan fungsi dalam presentasi antigen. MHC molekul kelas I adalah heterodimer terdiri dari α rantai besar dan rantai yang lebih kecil yang disebut β_2 -mikroglobulin. Molekul MHC kelas II juga merupakan heterodimer yang terdiri dari rantai α dan β . Rantai alfa dan beta dari molekul MHC dikodekan dari lokus genetik yang berbeda dalam kompleks besar gen pada lengan pendek kromosom 6 manusia (β_2 -mikroglobulin ditemukan pada kromosom 15). MHC juga mengandung gen lain yang mengontrol kualitas dan kuantitas respon imun, yang biasanya disebut sebagai *gen MHC kelas III*. Sifat umum dari masing-masing kelas MHC dirangkum dalam Gambar 7.

Gen MHC kelas I primer terdiri dari tiga lokus yang terkait erat berlabel A, B, dan C. **Gen MHC kelas II** primer terletak di dalam area yang disebut *wilayah D*,

yang sebenarnya terdiri dari tiga lokus terpisah dan independen: DR, DP, dan DQ.

Lokus MHC adalah yang paling beragam secara genetik (polimorfik) dari semua lokus genetik manusia. Dalam populasi manusia, jumlah kemungkinan alel yang berbeda (yaitu, bentuk gen) yang diekspresikan oleh setiap lokus sangat mencengangkan: kira-kira 700 di lokus A, 1000 di lokus B, 350 di lokus C, 600 di lokus DR (α dan β), 125 di lokus DQ (α dan β), dan 150 di lokus DP (α dan β). Angka-angka ini didasarkan pada polimorfisme urutan DNA yang diamati dan mungkin tidak mencerminkan perbedaan fungsi. Jelas, tidak setiap alel diekspresikan pada individu yang sama. Manusia memiliki dua salinan dari setiap lokus MHC (satu diwarisi dari setiap orang tua) yang kodominan sehingga molekul yang dikodekan oleh gen masing-masing orang tua diekspresikan pada permukaan sel. Dalam individu, setiap lokus hanya akan mengekspresikan satu alel. Misalnya, setiap orang hanya akan memiliki dua protein A yang berbeda (satu dari setiap orang tua).

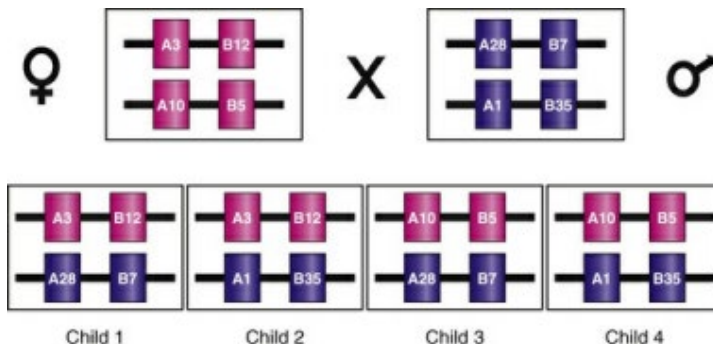
Transplantasi.

Keragaman molekul MHC secara klinis relevan selama transplantasi organ. Sel-sel dalam jaringan atau organ

yang ditransplantasikan dari satu individu akan memiliki set antigen permukaan MHC yang berbeda dari pada penerima; oleh karena itu penerima dapat meningkatkan respons imun terhadap antigen MHC asing, yang mengakibatkan penolakan terhadap jaringan yang ditransplantasikan. Sebagai hasil dari studi transplantasi, molekul MHC manusia juga disebut sebagai **human leukocyte antigen (HLA)**, dan lokus genetik MHC yang berbeda biasanya disebut HLA A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA- DQ, dan HLA-DP. Untuk meminimalkan kemungkinan penolakan jaringan, donor dan resipien sering kali *dikode jaringan* terlebih dahulu untuk mengidentifikasi perbedaan antigen HLA. Semakin mirip dua individu dalam jenis jaringan HLA mereka, semakin besar kemungkinan transplantasi dari satu ke yang lain akan berhasil. Karena banyaknya alel yang berbeda, sangat tidak mungkin bahwa “kecocokan” yang sempurna dapat ditemukan pada populasi umum antara donor potensial dan penerima.

Kombinasi spesifik alel pada enam lokus HLA utama pada satu kromosom (A, B, C, DR, DQ, dan DP) disebut **haplotipe**. Setiap individu memiliki dua haplotipe HLA, satu dari kromosom 6 ayah dan satu lagi dari kromosom ibu. Karena lokus HLA yang berbeda dalam MHC berada dalam jarak yang sangat dekat satu sama lain, haplotype

tidak *biasanya* terganggu oleh rekombinasi dan dengan demikian diwariskan secara utuh. Satu haplotipe HLA dari setiap induk diteruskan ke setiap keturunannya, yang berarti bahwa anak-anak biasanya berbagi satu haplotipe dengan setiap orangtua (Gbr. 8). Kemungkinan menentukan bahwa anak-anak dari orang tua yang sama akan berbagi satu haplotipe dengan setengah dari saudara kandung mereka dan tidak ada haplotipe atau kedua haplotipe dengan seperempat saudara kandung mereka. Dengan demikian peluang menemukan kecocokan di antara saudara kandung jauh lebih tinggi (25%) dibandingkan dengan populasi umum. Kembar identik, yang berasal dari sel telur dan sperma yang sama, akan memiliki satu set lengkap gen identik, termasuk molekul HLA.



GAMBAR 8 Pewarisan Antigen Leukosit Manusia.
Alel Human Leukocyte Antigen manusia (HLA)
diwariskan secara kodominan sehingga antigen ibu

dan ayah diekspresikan. Alel HLA spesifik biasanya diberi nomor untuk menunjukkan antigen yang berbeda. Dalam contoh ini, ibu memiliki gen terkait untuk HLA-A3 dan HLA-B12 pada satu kromosom 6 dan gen untuk HLA-A10 dan HLA-B5 pada kromosom 6 kedua. Ayah memiliki HLA-A28 dan HLA-B7 pada satu kromosom dan HLA-A1 dan HLA-B35 pada kromosom kedua. Pada satu kromosom tertentu, antigen HLA terkait erat, dengan persilangan hanya terjadi pada 1% individu. Anak-anak dari pasangan ini mungkin memiliki salah satu dari empat kemungkinan kombinasi HLA ibu dan ayah.

Perlu dicatat, bagaimanapun, bahwa meskipun alel HLA adalah kontributor utama penolakan transplantasi, sejumlah antigen lain juga memiliki peran dalam menentukan kompatibilitas jaringan. Beberapa di antaranya dikodekan pada kromosom lain dan diwariskan secara independen dari antigen HLA. Ini berarti bahwa meskipun dua orang memiliki susunan HLA yang sama, cangkok atau transplantasi masih dapat ditolak karena perbedaan antara antigen lain. Lebih disukai untuk mendapatkan cangkok atau transplantasi dari individu yang berkerabat dekat,

seperti saudara kandung, karena kemungkinan berbagi antigen HLA yang sama dan perbedaan antigen lain yang tidak ditentukan yang dikodekan di luar MHC jauh lebih besar.

CD1

Satu set molekul penyaji antigen lainnya adalah anggota kelompok CD1. Molekul CD1 memiliki polimorfisme genetik yang sangat rendah dan struktur yang mirip dengan MHC kelas I, dan mereka ditemukan terutama pada APC dan sel di timus. Tidak seperti molekul MHC yang menyajikan protein, molekul CD1 tampaknya mengkhususkan diri dalam menyajikan antigen lipid yang terkandung dalam lipoprotein, glikolipid, dan molekul lainnya. Antigen ini biasanya merupakan faktor penting dalam infeksi bakteri *Mycobacterium* spp. (Misalnya, *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan tuberkulosis dan *Mycobacterium leprae* yang menyebabkan kusta), yang memiliki jumlah lipid yang sangat besar di dalam membran selnya.

Molekul yang Memegang Sel Bersama

Perkembangan yang efisien dari respon imun membutuhkan beberapa interaksi antigen-independen antar sel. Interaksi antara reseptor seluler spesifik dan

ligan mereka menghasilkan peristiwa pensinyalan intraseluler yang tidak bergantung pada kompleks TCR atau BCR tetapi merupakan pelengkap yang diperlukan untuk sinyal spesifik antigen. Beberapa dari molekul ini tercantum dalam Kotak 1.

Kotak 1

Pemasangan Molekul Adhesi yang Penting

Th-sel CD4	⇔	MHC kelas II pada APC
Tc-sel CD8	⇔	MHC kelas I pada APC
Tc-sel CD2	⇔	CD58 (LFA-3) pada APC
Tc-sel CD28	⇔	CD80 (B7-1) APC
Tc-sel LFA-1	⇔	ICAM-1 pada APC
Th-sel CD40L (CD154)	⇔	CD40 pada sel B
Th-selCD40L (CD154)	⇔	CD40 pada APC

APC, Antigen-presenting sel; *ICAM*, molekul adhesi antar sel; *LFA*, antigen terkait fungsi limfosit; *MHC*, kompleks histokompatibilitas utama; *Tc*, T-sitotoksik; *Th*, T-helper.

Sitokin dan Reseptornya

Sitokin adalah protein atau glikoprotein dengan berat molekul rendah yang berfungsi sebagai sinyal kimia antar sel. Sejumlah besar sitokin disekresikan oleh APC dan limfosit dan memberikan regulasi positif dan negatif dari respon imun. Efek sitokin tertentu bergantung pada pengikatan pada reseptor seluler spesifik, yang terkait dengan jalur pensinyalan intraseluler. Limfosit dapat merespon dalam banyak cara. Salah satu respons yang paling umum adalah peningkatan produksi protein, banyak di antaranya adalah sitokin lain atau reseptor sitokin. Banyak sitokin juga menyebabkan limfosit berproliferasi dan berdiferensiasi. Partisipasi sitokin sangat penting untuk pengembangan respon imun yang memadai, dan secara umum kombinasi yang tepat dari sitokin mempengaruhi respon akhir dari sel tertentu. Defisiensi spesifik dalam respon imun yang dihasilkan dari mutasi genetik yang menyebabkan produksi sitokin yang rusak. Tabel 4 memberikan informasi tentang sitokin dan reseptor kunci yang diketahui mempengaruhi respon imun.

TABEL 4
SITOKIN KUNCI DAN RESEPTOR YANG
MEMENGARUHI RESPON IMUN

SITOKIN	SUMBER PRIMER	FUNGSI PRIMER
Interleukin (IL)		
IL-1	APC	Merangsang proliferasi dan diferensiasi sel T; menginduksi protein fase akut dalam respon inflamasi; pirogen endogen
IL-2	Sel Th1, sel NK	Menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel T dan sel NK
IL-4	Sel Th2, sel mast	Menginduksi proliferasi sel B dan diferensiasi; meningkatkan regulasi ekspresi MHC kelas II; menginduksi pertukaran kelas ke IgE
IL-5	Sel Th2, sel mast	Menginduksi proliferasi eosinophil dan

		diferensiasi; menginduksi proliferasi sel B dan diferensiasi
IL-6	Sel Th2, APC	Menginduksi proliferasi sel B dan diferensiasi ke sel plasma; menginduksi protein fase akut dalam respon inflamasi
IL-7	Sel epitel timus, sumsum tulang sel stroma	Sitokin utama untuk induksi proliferasi sel B dan sel T dan diferensiasi pada organ limfoid sentral
IL-8	Makrofag	Faktor kemotaktik untuk neutrophil
IL-10	Sel Th, sel B	Menghambat produksi sitokin; activator sel B
IL-12	Sel B, APC	Menginduksi proliferasi sel NK; meningkatkan produksi IFN- γ
IL-13	Sel Th2	Sifat mirip IL-4; menurunkan respon inflamasi

IL-17	Sel Th17	Meningkatkan inflamasi; menurunkan influx neutrophil dan makrofag; meningkatkan produksi kemokin sel epitel
IL-22	Sel Th17	Meningkatkan inflamasi; meningkatkan produksi peptide antimikroba oleh sel epitel
Interferon (IFN)		
IFN- α , IFN- β	Makrofag, beberapa sel terinfeksi virus	Antivirus; meningkatkan ekspresi MHC kelas I; aktivasi sel NK
IFN- γ	Sel Th1, sel NK, sel Tc	Meningkatkan ekspresi MHC kelas II; aktivasi makrofag dan sel NK
Tumor Necrosis Factor (TNF)		
TNF- α (cachetin)	Makrofag	Sifat mirip IL-1; menginduksi proliferasi seluler

TNF- β (limfotoksin)	Sel Tc	Membunuh beberapa sel; meningkatkan fagositosis oleh makrofag dan neutrophil
Transforming Growth Factor (TGF)		
TGF- β	Limfosit, makrofag, fibroblas	Kemotaktik untuk makrofag; meningkatkan produksi IL-1 oleh makrofag; stimulasi penyembuhan luka
RESEPTOR SITOKIN	LIGAND	INFORMASI TAMBAHAN
Reseptor dimer kelas I (rantai α dan β)	IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13	IL-3 dan IL-5 berbagi pasangan rantai α yang umum; IL-6 dan IL-11 berbagi rantai β yang umum
Trimer (rantai α , β , dan γ)	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15	Semuanya berbagi rantai γ yang umum
Reseptor kelas II	IFN- α , β , dan γ	Dua rantai

Reseptor TNF	TNF- α , TNF- β , Fas CD40	Rantai tunggal
Reseptor mirip imunoglobulin	IL-1	Rantai tunggal dengan karakteristik mirip imunoglobulin

Pembentukan Keberagaman Klon

Respon imun terjadi dalam dua fase: pembentukan keberagaman klon dan seleksi klon (Tabel 5 dan lihat Gambar 2). Selama pembentukan keberagaman klon, populasi besar sel T dan sel B diproduksi sebelum kelahiran. Limfosit ini memiliki kapasitas untuk mengenali hampir semua antigen asing yang ditemukan di lingkungan. Proses ini sebagian besar terjadi di organ limfoid khusus (organ limfoid **[pusat] primer**): **timus** untuk sel T dan **sumsum tulang** untuk sel B. Hasilnya adalah diferensiasi sel induk limfoid menjadi limfosit B dan T. **Sel punca limfoid** adalah sel prekursor yang terbentuk di hati (pada janin) atau di sumsum tulang (anak atau dewasa) yang tidak memiliki reseptor spesifik antigen (BCR dan TCR) atau spesifik sel B dan T-sel lain di protein permukaan sel. Setelah maturasi di organ limfoid sentral, sel punca ini berkembang menjadi sel imunokompeten dengan reseptor spesifik antigen tanpa

bertemu antigen asing. Meskipun masing-masing sel B atau sel T mengekspresikan reseptor terhadap antigen spesifik tunggal, total populasi sel imunokompeten mungkin memiliki reseptor yang dapat bereaksi dengan lebih dari 10^8 determinan antigenik yang berbeda. Jadi sebelum individu terkena antigen asing, jutaan reseptor antigen sel T dan B yang berbeda harus dibangun untuk mengenali *setiap* penentu antigenik potensial. Limfosit imunokompeten dilepaskan ke sirkulasi dan banyak berada di **organ limfoid sekunder (perifer)** (misalnya limpa, kelenjar getah bening, adenoid, amandel, patch Peyer).

TABEL 5
PEMBENTUKAN KEBERAGAMAN KLON VS. SELEKSI
KLONAL

	PEMBENTUKAN KEBERAGAMAN KLON	SELEKSI KLONAL
Tujuan?	Untuk memproduksi limfosit T dan B dalam jumlah besar dengan keragaman reseptor antigen maksimum	Memilih, memperluas, dan membedakan klon sel T dan B terhadap antigen spesifik

Kapan hal itu terjadi?	Terutama pada janin	Terutama setelah lahir dan sepanjang hidup
Di mana itu terjadi?	Organ limfoid sentral: timus untuk sel T, sumsum tulang untuk sel B	Organ limfoid perifer, termasuk kelenjar getah bening, limpa, dan jaringan limfoid lainnya
Apakah antigen asing terlibat?	Tidak	Ya; antigen menentukan klon sel mana yang akan dipilih
Apa hormon / sitokin yang terlibat?	Hormon timus, IL-7, lainnya	Banyak sitokin yang diproduksi oleh sel Th dan APC
Apakah toleransi diinduksi?	Toleransi sentral yang diinduksi saat sel autoreaktif dihapus	Toleransi perifer diinduksi saat sel autoreaktif diatur

Produk akhir?	Sel T dan B imunokompeten yang dapat bereaksi dengan antigen tetapi belum melihat antigen, dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder	Sel plasma yang memproduksi antibodi, sel T efektor yang membantu (Th), membunuh target (Tc), atau mengatur respons imun (Treg); memorisel B dan T
---------------	---	--

APC, sel penyaji antigen; *IL*, interleukin; *Tc*, T-sitotoksik; *Th*, T-pembantu; *Treg*, sel T regulator.

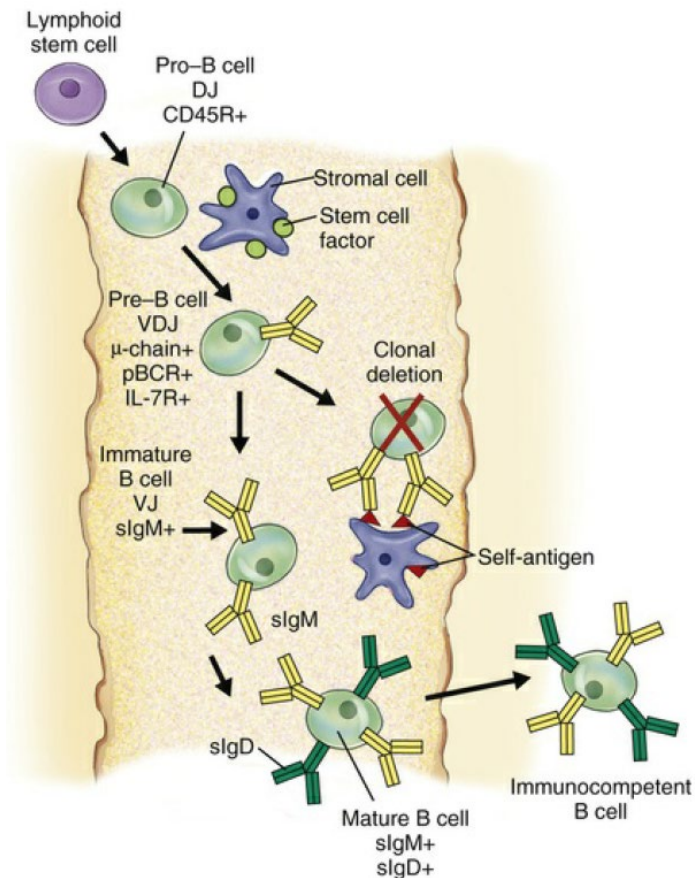
Meskipun pembentukan keberagaman klon terutama terjadi pada janin, mungkin berlanjut pada tingkat yang rendah sepanjang sebagian besar kehidupan dewasa. Susunan kemungkinan antibodi dan TCR yang tak terbatas tentu saja tidak dapat dibangun dari jumlah asam deoksiribonukleat (DNA) yang ada di dalam inti limfosit manusia. Repertoar besar spesifisitas dengan konservasi DNA yang tepat dimungkinkan oleh penataan ulang daerah yang lebih kecil dari DNA yang ada selama perkembangan sel T dan B di organ limfoid primer. Lokus dalam DNA yang mengkodekan bagian dari variabel daerah imunoglobulin dan TCR diatur ulang, suatu proses yang dikenal sebagai **rekombinasi**

somatik, dengan cara yang unik untuk menghasilkan reseptor yang secara kolektif dapat mengenali dan mengikat antigen yang mungkin.

Pematangan Sel B

Organ Limfoid Sentral

Sel punca limfoid yang ditakdirkan untuk menjadi sel B meresap melalui daerah khusus sumsum tulang, di mana mereka terpapar pada hormon dan sitokin yang menginduksi proliferasi dan diferensiasi menjadi sel B imunokompeten (Gbr. 9). Mereka berinteraksi dengan sel stroma melalui berbagai molekul adhesi antar sel (misalnya, faktor sel induk [sitokin yang terikat pada membran sel stroma dan kadang-kadang dikenal sebagai faktor baja]). Saat sel punca mulai matang, ia secara progresif mengembangkan berbagai penanda permukaan yang diperlukan, salah satu yang paling awal adalah reseptor interleukin-7 (IL-7). IL-7, yang diproduksi oleh sel stroma, sangat penting dalam mendorong diferensiasi dan proliferasi sel B lebih lanjut. Tahap perkembangan selanjutnya adalah pembentukan reseptor sel B.



GAMBAR 9 Perkembangan Sel B di Sumsum Tulang.

Selama pembentukan keberagaman klon, sel punca limfoid memasuki bagian sumsum tulang yang berfungsi sebagai organ limfa sentral untuk perkembangan sel B. Interaksi dengan serangkaian sel stroma sumsum tulang memandu proses proliferasi dan diferensiasi melalui kontak langsung antar sel dan produksi sitokin dan

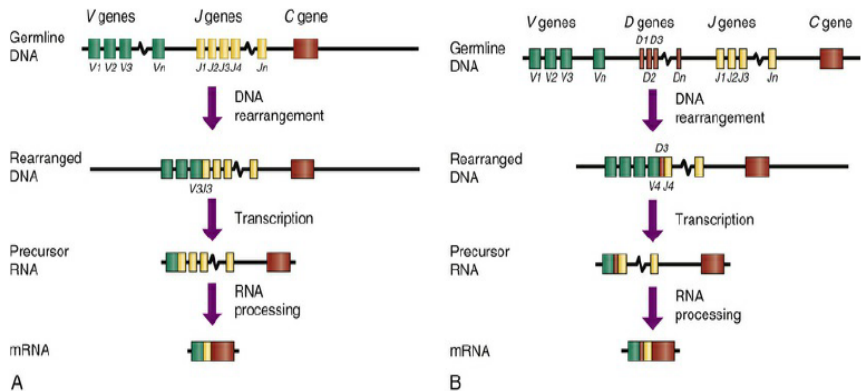
hormon oleh sel stroma, tetapi tanpa kehadiran antigen asing. Skema yang disederhanakan untuk proses tersebut disajikan di sini. Proses diferensiasi sel B dicirikan oleh peningkatan regulasi dari banyak molekul permukaan penting (hanya beberapa yang diperlihatkan) dan perkembangan acak dari sejumlah besar reseptor sel B yang berbeda. Sel B awal (sel pro-B) mengikat sitokin terikat membran (faktor sel induk) pada sel stroma dan memulai ekspresi molekul permukaan CD45R dan mulai mengatur ulang daerah *DJ* dari gen rantai berat antibodi. Saat sel berkembang ke tahap pra-sel B, ia menyimpulkan penataan ulang DNA rantai berat (*VDJ*) dan mulai mengekspresikan rantai berat mu (μ) sitoplasma. Rantai dimasukkan ke dalam reseptor sel pra-B (*pBCR*) menggunakan protein pengganti sebagai pengganti rantai ringan. Sel juga mengatur reseptor IL-7 (*IL-7R*), yang berinteraksi dengan IL-7 yang diproduksi oleh sel stroma untuk mendorong langkah-langkah yang tersisa dalam diferensiasi. Beberapa pBCR memiliki kekhususan terhadap self-antigen. Banyak dari ini bertemu dengan antigen diri sendiri yang diekspresikan di sel stroma dan menjalani seleksi negatif (penghapusan klonal). Sel yang bertahan (sel B imatur) mengatur ulang rantai ringan DNA (*VJ*) dan mengekspresikan BCR yang mengandung rantai ringan dan rantai berat mikro (membrane terikat IgM [*mIgM*]). Pada sel B matur, perubahan pada proses precursor RNA rantai berat menghasilkan koekspresi pada *mIgM* dan *mIgD*

Produksi Reseptor Sel B (BCR)

BCR adalah kompleks antibodi yang melekat pada membran plasma dan molekul lain yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler. Perannya adalah untuk mengenali antigen dan mengkomunikasikan informasi itu ke inti sel. BCR pada sel B imunokompeten adalah IgM (mIgM) terkait membran dengan atau tanpa mIgD bersamaan yang memiliki spesifisitas identik untuk antigen.

Repertoar besar kekhususan terkait dengan jumlah keragaman CDR di daerah variabel rantai berat dan ringan. CDR dikodekan oleh beberapa set gen yang mengalami rekombinasi somatik. Proses rekombinasi paling sederhana untuk rantai ringan antibodi (Gbr. 10). Segmen DNA yang mengkodekan rantai ringan kappa (κ) (kromosom 2) atau lambda (λ) (kromosom 22) dikelompokkan dalam gen *V*, *J*, dan *C*. Keanekaragaman dicapai dengan penataan ulang acak area gen *V* dan *J* yang mengkode wilayah *V*. Gen *V* mengkodekan dua CDRs pertama dan intervensi daerah FR dari wilayah *V*. Gen *J* (gen bergabung) mengkode ketiga CDR (CDR3) dan FR4. Untuk membuat wilayah *V* dari rantai ringan, satu *V* gendan satu *J* gendipilih secara acak dan diatur ulang sehingga *V* dan *J* dipindahkan ke posisi yang berdekatan, dan DNA intervensi dipotong dan

disambung, menghasilkan wilayah *VJ* yang mengkode daerah *V* rantai ringan. Rekombinasi somatik dikendalikan oleh enzim yang dikodekan oleh *gen pengaktif rekombinasi* (*RAG-1*, *RAG-2*) yang memotong dan menghilangkan intervensi DNA antara daerah gen *V* dan *J* yang dipilih dan menyatukan *VJ* bersama.



GAMBAR 10 Penataan Ulang DNA Gen untuk Molekul Pengikat Antigen. Selama pembentukan keberagaman klon, sejumlah besar molekul pengikat antigen yang berbeda diproduksi. Ini termasuk reseptor sel B(BCR), yang terdiri dari antibodi terikat membran molekul, dan reseptor sel T (TCR). Proses di mana reseptor keragaman dibuat identik untuk semua molekul pengikat antigen dan diringkas dalam gambar ini. Keanekaragaman maksimum dengan penggunaan minimum DNA dicapai dengan penataan ulang acak set gen yang mengkodekan bagian yang berbeda dari daerah variabel. A, Wilayah variabel rantai ringan antibodi dan rantai TCR

secara independen mengatur ulang dua set gen: gen wilayah *V* dan gen wilayah *J*. Rantai ringan menggunakan set gennya sendiri, dan rantai alfa menggunakan set yang sama sekali berbeda. Dalam kedua kasus tersebut, jumlah pasti wilayah gen *V* atau *J* diketahui; oleh karena itu dalam gambar ini mereka diberi nomor dari 1 hingga nilai yang tidak diketahui (*n*).

Dalam DNA sel tertentu, satu gen *V* dipilih secara acak dan dipindahkan ke posisi yang berbatasan langsung dengan gen *J* yang dipilih secara acak. Dalam contoh ini, *V3* dan *J3* dipilih. DNA di antara gen-gen yang dipilih dihilangkan secara enzimatis dan DNA diperbaiki, sehingga DNA yang diatur ulang dalam contoh ini kehilangan bagian yang ditemukan dalam DNA germline antara *V3* dan *J3*. Produk ini ditranskripsi menjadi precursor asam ribonukleat (RNA) yang berisi informasi untuk disusun ulang *pasangan VJ*, rentang lain yang mengandung wilayah *J* tidak dipilih, dan informasi untuk molekul wilayah konstan (*gen C*) yang sesuai. RNA antara daerah *VJ* dan *C* tidak diterjemahkan; oleh karena itu dihilangkan oleh pemrosesan RNA untuk menghasilkan messenger RNA (*mRNA*) yang diterjemahkan. B, Wilayah variabel dari rantai berat antibodi dan rantai TCR dihasilkan dari penataan ulang DNA yang serupa, dengan keragaman tambahan yang disumbangkan oleh sekelompok wilayah gen *D*.

Penggabungan *D* dan *J* terjadi lebih dulu, dengan penghilangan DNA yang mengganggu. Dalam

contoh ini, *D3* dan *J4* dipilih. Ini diikuti oleh penataan ulang gen *V* (misalnya, *V4*) dan pembentukan wilayah *VDJ* dalam DNA yang disusun ulang. RNA prekursor berisi informasi untuk *VDJ*, bagian intervensi DNA, dan daerah konstan yang sesuai. Setelah pemrosesan RNA, mRNA dibentuk untuk rantai berat antibodi utuh atau rantai TCR. Setelah DNA disusun ulang dan disambungkan dalam sel B atau T tertentu, semua reseptor antigen yang diproduksi oleh sel tersebut menggunakan segmen *V*, *D*, dan *J* dan yang memiliki spesifisitas yang sama.

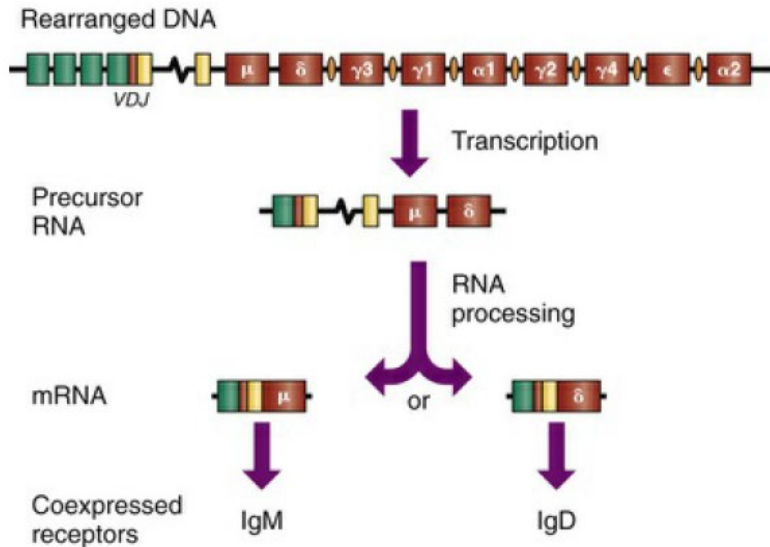
Beberapa daerah gen *V* rusak; namun, perkiraan wilayah gen fungsional berkisar antara 40 hingga 70. Sekitar 5 wilayah gen *J* tampaknya tersedia. Jadi rekombinasi rantai ringan dapat menghasilkan sebanyak 350 rekombinan *VJ*. Dalam sel B yang berdiferensiasi tertentu, terdapat urutan yang tepat dari penataan ulang rantai ringan sehingga penataan ulang *VJ* yang berhasil mencegah setiap upaya penataan ulang gen rantai ringan pada kromosom lain, dan setiap sel B hanya menghasilkan satu rantai ringan. Transkrip mRNA primer berisi informasi untuk wilayah *VJ*, intron intervensi, dan wilayah gen C. Pemrosesan mRNA (RNA splicing) menghilangkan intron, menghasilkan mRNA yang berdekatan dengan daerah *VJC* yang ditranskripsi menjadi rantai ringan yang utuh.

Gen untuk rantai berat pada kromosom 14 mengalami rekombinasi somatik yang serupa. Berbeda dengan organisasi rantai ringan daerah gen *V*, *J*, dan *C*, lokus rantai berat terdiri dari sekitar daerah gen 50 *V*, 30 *D*, dan 6 *J* dan 9 *C*, dengan gen untuk daerah konstan mu (μ) adalah paling dekat dengan wilayah *VDJ*, dan gen wilayah konstan delta (δ) berada di urutan berikutnya (lihat Gambar 8.10). Penataan ulang somatik wilayah gen *V* adalah proses dua langkah dengan penataan ulang ke *DJ yang berdekatan* diikuti oleh pembentukan *VDJ*. Selama kedua penataan ulang, urutan intervensi DNA dipotong dan diperbaiki. Wilayah gen *V* mengkodekan wilayah CDR1 dan CDR2 dan mengintervensi wilayah *FR*. Informasi genetik untuk CDR3 adalah gabungan dari sejumlah kecil DNA dari wilayah gen *V*, seluruh wilayah *D*, dan sebagian dari *J*. Rekombinasi somatik dapat menghasilkan lebih dari 13.500 daerah variabel rantai berat yang berbeda.

mRNA primer mengandung lima ekson: *VDJ*, region daerah konstan (*C μ*), daerah transmembran (*TM μ*), daerah konstan (*C δ*), dan daerah *TM μ* (Gambar 8.11). Tidak ada sinyal stop antara *C μ* dan *C* sehingga keduanya akan ditranskripsi dalam mRNA yang sama. Sinyal berhenti muncul setelah informasi untuk *C δ* sehingga daerah konstan lainnya tidak akan

ditranskripsi. Selama penyambungan RNA, semua intron akan dipotong dan semua molekul mRNA akan mempertahankan wilayah *VDJ yang sama*. Semua sel akan menghasilkan populasi mRNA yang mengandung wilayah *C μ* dan wilayah *TM*. Melalui penyambungan alternatif, banyak sel juga akan secara bersamaan menghasilkan kelompok kedua mRNA yang mengandung wilayah *C δ* dan *TM*. Dalam satu sel B imunokompeten yang sedang berkembang, mRNA yang disambung secara alternatif dapat diterjemahkan ke dalam rantai berat dan yang memiliki daerah *V* yang identik dan memiliki daerah *TM* untuk melekat pada membran sel. Rantai ringan dirakit dengan dua rantai untuk membentuk IgM monomer atau dengan dua rantai untuk membentuk antibodi IgD. Awalnya, sel B yang sedang berkembang menyusun ulang dan mengekspresikan rantai berat yang diikuti oleh penataan ulang baik rantai ringan kappa atau lamda sehingga hanya satu jenis yang diproduksi. Daerah hidrofobik *TM* akan menghasilkan penyisipan ke dalam membran plasma dan ekspresi simultan mIgM dan mIgD dengan CDR identik dan spesifisitas antigen. Perhitungan yang sangat kasar dari keragaman yang dihasilkan dari proses ini adalah keragaman rantai H $(13.500) \times$ keragaman rantai ringan $(350) +$ keragaman

rantai H $(13.500) \times$ rantai ringan $(350) = 9,45 \times 10^6$
 kombinasi dari H dan CDR rantai L.



GAMBAR 11 Koekspresi IgM dan IgD Reseptor Sel B.

Sebagian besar sel B imunokompeten dewasa mengekspresikan IgM dan IgD yang terikat membran sebagai reseptor sel B. Dalam DNA germline, kompleks gen rantai berat terdiri dari serangkaian gen *V*, *D*, *J*, dan daerah konstan. Pada manusia, setiap kelas dan subkelas antibodi memiliki gen wilayah konstan yang unik yang diatur dalam urutan yang ditunjukkan. Daerah peralihan terjadi mendahului setiap gen daerah konstan, kecuali mu (μ) (IgM) dan delta (δ) (IgD). Setelah penataan ulang DNA yang berhasil dari wilayah *VDJ*, molekul asam ribonukleat (RNA) ditranskripsi yang berisi informasi dari

VDJ, DNA intervensi, dan wilayah konstanta. Molekul prekursor RNA secara alternatif diproses untuk menghasilkan messenger RNA (mRNA) yang mengandung baik μ atau δ . Awalnya, pemrosesan RNA mendukung rantai dan produksi IgM yang terikat membran (lihat Gambar 8.10), tetapi saat sel B matang, kedua molekul mRNA diproduksi. *IgD*, imunoglobulin D; *IgM*, imunoglobulin M.

Kompleks pensinyalan BCR selanjutnya dibangun dengan penambahan dua heterodimer Iga dan Ig β yang terkait erat dengan BCR dan mengandung aktivitas pensinyalan tirosin kinase. Bagian antibodi dari kompleks BCR bertanggung jawab untuk pengenalan dan pengikatan antigen tetapi, dengan sendirinya, tidak dapat memberikan sinyal intraseluler yang diperlukan untuk mengaktifkan sel B dan menyelesaikan pematangannya kemudian menjadi sel plasma. Pesan itu disampaikan oleh heterodimer Iga dan Ig β .

Perubahan Penanda Permukaan Karakteristik

Diferensiasi sel B juga ditandai dengan perkembangan berbagai molekul permukaan yang penting. Ini termasuk CD21 (reseptor komplemen) dan CD40

(molekul adhesi yang diperlukan untuk interaksi selanjutnya dengan sel Th).

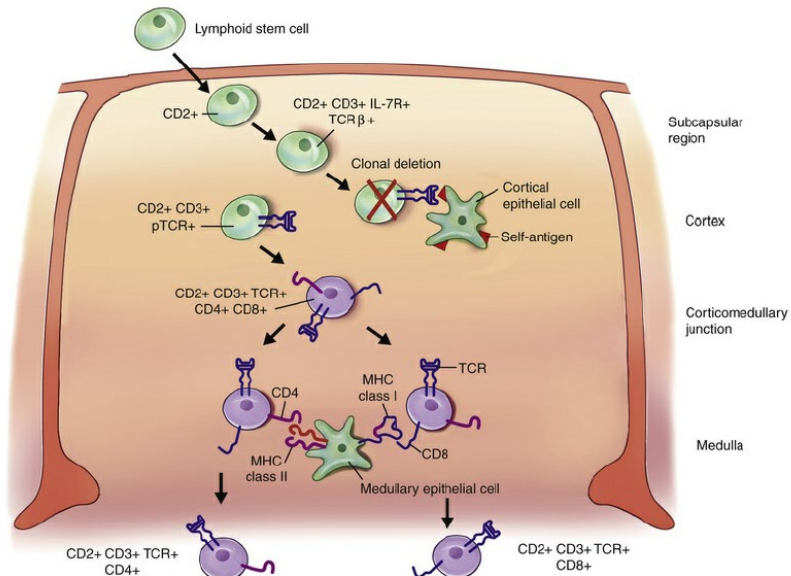
Toleransi Sentral

Karena perakitan daerah *VJ* dan *VDJ* bersifat acak, reseptor sel B akan diproduksi yang bereaksi dengan antigen diri (*sel B autoreaktif*). Perkembangan lebih lanjut dan pelepasan sel-sel autoreaktif ini ke dalam sirkulasi akan menghasilkan serangan kekebalan yang dahsyat terhadap jaringan individu itu sendiri. Satu tahap di mana **toleransi imun** (penekanan atau pembatasan respons imun terhadap antigen diri) terjadi adalah penghapusan sel B autoreaktif di sumsum tulang, yang disebut sebagai **toleransi sentral** (induksi toleransi dalam organ limfoid sentral). Selama tahap paling awal pembentukan BCR di sumsum tulang, sejumlah besar sel B autoreaktif mengalami apoptosis (*penghapusan klon*) jika terpapar antigen diri. Proses *seleksi negatif ini* menginduksi kematian lebih dari 90% sel B yang sedang berkembang. Beberapa klon autoreaktif bertahan dan harus dikendalikan dengan cara lain di organ limfoid (**toleransi perifer**).

Pematangan Sel T

Organ Limfoid Sentral

Proses pembentukan sel T dari keragaman klon mirip dengan sel B. Organ limfoid utama untuk pengembangan sel T adalah timus, yang merupakan organ yang terletak di dekat jantung. Sel punca limfoid bermigrasi ke timus dan memasuki daerah subkapsular. Saat sel berjalan melalui korteks timus ke medula, mereka diinstruksikan oleh interaksi dengan berbagai sel timus (sel epitel, makrofag, dan sel dendritik), hormon timus (misalnya, timosin, timopoietin, timostimulin, dan lainnya yang diproduksi oleh epitel timus), dan sitokin IL-7 untuk mengalami proliferasi dan perkembangan progresif dari karakteristik sel T imunokompeten (Gbr. 12). Perubahan termasuk pengembangan kompleks reseptor sel-T dan ekspresi molekul permukaan yang khas. Sel T imunokompeten akhir dilepaskan ke dalam pembuluh darah dan pembuluh limfatik untuk menetap di organ limfoid sekunder untuk menunggu antigen.



GAMBAR 12 Perkembangan Sel T di Timus. Selama pembentukan keragaman klonal pada janin, sel induk limfoid mengalami beberapa tahap pembelahan sel dan diferensiasi dalam organ limfoid sentral (timus) di bawah kendali hormon tetapi tanpa pengaruh antigen asing. Skema yang disederhanakan untuk proses tersebut disajikan di sini. Proses diferensiasi dicirikan oleh peningkatan regulasi dari banyak molekul permukaan penting (hanya beberapa yang diperlihatkan) dan perkembangan acak dari sejumlah besar reseptor sel T yang berbeda terhadap semua kemungkinan antigen yang mungkin ditemui orang dewasa. Sel induk limfoid memasuki wilayah subkapsular timus, di mana ia mulai mengalami diferensiasi. Salah satu perubahan permukaan

pertama adalah munculnya molekul CD2, yang merupakan penanda untuk semua sel T. Di korteks timus, sel yang sedang berkembang bertemu dengan sel-sel epitel yang memandu sebagian besar proses diferensiasi awal. Sel pra-T mulai mengekspresikan reseptor permukaan untuk sitokin IL-7, yang diproduksi oleh sel epitel bersama dengan hormon timus lainnya untuk mendorong proses diferensiasi sel T. Pada tahap ini sel T mulai membangun reseptor sel-T (TCR) dengan terlebih dahulu mengatur ulang dan mengekspresikan rantai TCR (lebih detail diberikan pada Gambar 8.10) dan mengekspresikan molekul CD3. Meskipun rantai TCR belum diproduksi, rantai diekspresikan di permukaan sebagai pra-TCR (pTCR) menggunakan protein yang bertindak sebagai pengganti rantai. Karena keacakan prosesnya, beberapa pTCR diproduksi dengan kekhususan terhadap antigen diri. Banyak dari ini menjalani seleksi negatif dan dihapus (penghapusan klon) oleh apoptosis yang diinduksi melalui interaksi dengan antigen diri yang disajikan oleh sel epitel. Orang yang selamat dari seleksi negatif bergerak menuju korteks timus dan mulai mengekspresikan rantai TCR, TCR normal, dan CD4 dan CD8 pada permukaannya. Sel CD4+, CD8+ “positif ganda” ini bertemu dengan sel epitel meduler yang mengekspresikan molekul MHC kelas I dan MHC kelas II. Fenotipe sel T yang sedang berkembang diseleksi secara positif sehingga interaksi antara CD4 dan MHC kelas II memilih retensi ekspresi CD4, sedangkan interaksi antara CD8 dan MHC kelas I

mendukung fenotipe CD8. Jadi dua populasi sel T imunokompeten “single-positif” meninggalkan timus: satu sel adalah CD4+, CD8 (ditakdirkan menjadi sel T helper [Th]) dan yang lainnya adalah CD4-, CD8+ (ditakdirkan menjadi sel T sitotoksik) sel [Tc]).

Produksi Reseptor Sel T

Di dalam korteks timus, sel-sel mulai menyusun kembali gen-gen wilayah variabel yang diperlukan untuk membentuk reseptor sel-T fungsional. Proses dasar penataan ulang TCR pada dasarnya identik dengan pembentukan BCR dan, meskipun struktur TCR sangat mirip dengan bagian Fab dari antibodi, TCR menggunakan gen yang berbeda dari yang digunakan untuk antibodi (lihat Gambar 5). TCR yang paling umum mengandung rantai α dan β , yang masing-masing memiliki daerah variabel dan daerah konstan.

Daerah variabel TCR α dan rantai β juga menjalani rekombinasi somatik: gen rantai α (kromosom 14) menata kembali daerah V dan J dan gen rantai β (kromosom 7) menata kembali daerah V , D , dan J . Rekombinasi somatik dari rantai berlangsung seperti yang dijelaskan untuk rantai ringan antibodi menggunakan setidaknya 70 wilayah gen V dan setidaknya 50 wilayah gen J (lihat Gambar 10). Jadi

berpotensi 3500 rantai yang berbeda dapat dihasilkan. Penataan ulang rantai terjadi sama seperti yang dijelaskan untuk penataan ulang rantai berat antibodi. Perbedaan utama, bagaimanapun, adalah pilihan untuk menggunakan dua daerah gen *C* terpisah ($C\beta_1$ dan $C\beta_2$) yang masing-masing berdekatan dengan set daerah gen *D* dan *J*. Penataan ulang somatik dari segmen gen rantai menggunakan setidaknya 60 wilayah gen *V* dan 2 wilayah $C\beta$ (masing-masing mengandung setidaknya 1 wilayah gen *D* dan 6 atau 7 wilayah gen *J*). Sebanyak 720 rantai yang berbeda dapat diproduksi. Seperti halnya pembentukan keragaman antibodi, mRNA primer untuk rantai alfa dan beta mengandung wilayah ekson *V* dan *C* dengan intron intervensi yang dihilangkan oleh pemrosesan RNA. Perakitan rantai α dan β menghasilkan keragaman TCR yang berpotensi mewakili $2,5 \times 10^6$ (3500 rantai $\alpha \times 720$ rantai β) spesifisitas antigen.

Untuk rantai α dan β , wilayah gen *V* mengkodekan urutan asam amino yang mencakup CDR1 dan CDR2 dan wilayah FR yang sesuai. Daerah *J* berisi informasi untuk CDR3 dan FR4. Daerah rantai TCR *D* mengkodekan urutan asam amino pendek yang ditemukan di CDR3 dan sangat meningkatkan keragaman rantai CDR3.

Seperti penataan ulang somatik daerah gen ringan dan berat antibodi, tingkat keragaman, terutama untuk daerah CDR3, dapat ditingkatkan lebih lanjut oleh faktor lain. Penggabungan yang tidak tepat meningkatkan keragaman wilayah CDR3. Misalnya, tempat bergabungnya *VJ* dan *VDJ* mungkin sedikit bergeser, mengakibatkan asam amino dimasukkan atau dihapus dari protein.

Meskipun TCR adalah reseptor antigen yang disukai, beberapa sel T (sekitar 5% dari total populasi sel T) menggunakan gen alternatif: gamma (γ) (kromosom 7) dan delta (δ) (kromosom 14, di tengah rantai gen). Sel T dengan TCR tampaknya bermigrasi ke area tubuh yang unik (area epitel di kulit, saluran reproduksi, usus, saluran pernapasan) dan memiliki fungsi yang berbeda dan kurang dipahami dibandingkan sel T dengan TCR.

TCR fungsional membutuhkan molekul pensinyalan intraseluler. Penyisipan TCR ke dalam membran plasma dikaitkan dengan ekspresi dan asosiasi dengan molekul aksesori TCR (secara kolektif disebut *CD3*) yang memberikan sinyal ke nukleus setelah pengikatan antigen ke TCR. *CD3* merupakan penanda sel T yang berhasil membentuk kompleks TCR dan bersifat imunokompeten.

Perubahan Penanda Permukaan Karakteristik

Diferensiasi sel T di timus juga menghasilkan perubahan dalam berbagai molekul permukaan yang penting. Sebagian besar perkembangan sel T dikendalikan oleh hormon dan sitokin di timus, dan langkah awal pematangan adalah ekspresi reseptor untuk interleukin-7 (IL 7R), yang merupakan sitokin utama yang mendorong proses diferensiasi. Transit melalui korteks timus memulai ekspresi molekul CD2 pada permukaan sel. CD2 diekspresikan pada hampir setiap subpopulasi sel yang telah mengalami perkembangan di timus dan dengan demikian merupakan penanda sel T.

Sel T yang sedang berkembang juga mulai membuat dua protein permukaan penting lainnya, **CD4** dan **CD8**, yang secara bersamaan diekspresikan pada permukaan sel yang sedang berkembang pada tahap ini. Sel CD4+, CD8+ sering disebut sel “positif ganda”. Setelah memasuki medula timus, sel-sel positif ganda menjadi “positif tunggal”. Artinya, beberapa sel menekan produksi molekul CD8 dan tetap hanya CD4+, sedangkan yang lain menekan produksi CD4 dan tetap menjadi CD8+. Perubahan fenotipik menjadi sel positif tunggal didorong oleh paparan sel CD4+, CD8+ terhadap antigen MHC yang diekspresikan pada sel timus. Molekul CD4 dan CD8 bereaksi secara spesifik dengan

molekul MHC kelas II atau molekul MHC kelas I. Misalnya, jika sel positif ganda awalnya bersentuhan dengan molekul MHC kelas II pada sel timus, sel T akan menekan ekspresi CD8 dan menjadi CD4 positif tunggal. Namun, jika reaktivitas awal terjadi antara molekul CD8 dan MHC kelas I, sel-sel akan menjadi CD8-positif tunggal. Dengan demikian proses *seleksi positif* ini menghasilkan dua kelompok sel imunokompeten dengan karakteristik fungsional yang berbeda: sel CD4 berkembang menjadi sel T-helper (sel Th) dalam proses seleksi klonal, sedangkan sel CD8 menjadi mediator imunitas yang diperantarai sel dan membunuh sel lain secara langsung. misalnya, sel Tc). Sekitar 60% sel T imunokompeten dalam sirkulasi mengekspresikan CD4 dan 40% mengekspresikan CD8.

Toleransi Sentral

Selama penataan ulang acak *VJ* dan *VDJ* untuk menghasilkan reseptor sel-T, beberapa kombinasi menghasilkan kekhususan yang mengenali antigen diri. Jika beberapa *sel T autoreaktif* ini dibiarkan berkembang lebih lanjut dalam perkembangan dan meninggalkan timus, reaksi imunologis yang parah terhadap jaringan individu itu sendiri dapat terjadi. Satu tahap di mana toleransi terhadap antigen diri dipertahankan adalah

penghapusan sel T autoreaktif di timus, yang disebut sebagai toleransi sentral.

Spektrum besar antigen diri diekspresikan pada permukaan makrofag timus, sel dendritik, dan terutama sel epitel. Jika TCR sel T yang sedang berkembang berikatan kuat dengan antigen sendiri, ia akan mengalami apoptosis (*penghapusan klon*). Meskipun proses *seleksi negatif* ini menginduksi lebih dari 95% sel T untuk menjalani apoptosis di timus, sejumlah klon autoreaktif yang terbatas tetap ada dan harus dikontrol dengan cara lain di organ limfoid perifer.

Induksi Respon Kekebalan: Seleksi Klonal

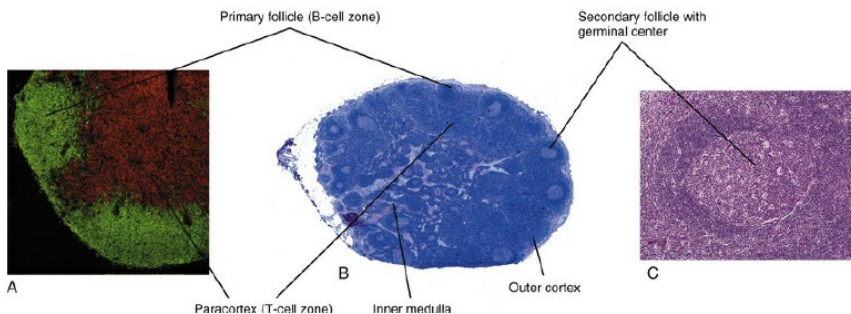
Antigen memulai fase kedua dari respons imun, seleksi klon. Proses ini berlangsung melalui tiga set kolaborasi antar sel yang disetel dengan baik yang menghasilkan produksi sel efektor (sel Th, sel plasma, sel Tc) dan sel memori yang memberikan perlindungan spesifik jangka panjang terhadap mikroorganisme menular. Langkah 1 adalah pemrosesan dan penyajian antigen. Ini adalah komponen "seleksi" dari seleksi klon di mana antigen tertentu selektif untuk mematangkan sel B dan T dengan kekhususan TCR dan BCR terkait. Langkah 2 adalah induksi populasi sel Th. Sel T CD4+ imunokompeten menanggapi antigen yang disajikan dan

berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi populasi sel Th efektor (misalnya, sel Th1, Th2, Th17). Langkah 3 adalah induksi sel B imunokompeten ke dalam sel plasma dan sel T CD8⁺ imunokompeten ke dalam sel Tc. Langkah ini membutuhkan adanya presentasi antigen dan sel Th efektor. Langkah 2 dan 3 bergantung pada interaksi antar sel yang sangat teregulasi: APC dan sel Th imunokompeten pada langkah 2 dan APC, sel Th efektor, dan sel T imunokompeten B atau CD8⁺ pada langkah 3. Kolaborasi antar sel yang berhasil bergantung pada tiga peristiwa pensinyalan komplementer: antigen Pengenalan spesifik melalui kompleks TCR, adhesi antar sel antara reseptor/ligan permukaan sel spesifik, dan sekresi dan respons terhadap kelompok sitokin tertentu. Tanpa semua peristiwa pensinyalan ini, respons imun protektif tidak akan dihasilkan.

Seleksi klon biasanya dimulai saat lahir dan berlangsung sepanjang hidup individu sebagai antigen baru yang ditemui, meskipun dapat dimulai sedini mungkin mulai dari minggu kedelapan kehamilan pada manusia jika antigen asing masuk ke rahim. Yang paling umum, antigen asing masuk ke rahim terkait infeksi janin selama trimester akhir kehamilan.

Organ Limfoid Sekunder

Sebagian besar aspek seleksi klonal dimulai pada organ limfoid sekunder: limpa, kelenjar getah bening, adenoid, amandel, patch Peyer (usus), dan apendiks (lihat Gambar 3). Limfosit imunokompeten memasuki organ limfoid sekunder melalui darah dan memasuki vena kecil khusus, yang disebut **high endothelial venules (HEVs)**, di mana mereka mengikat endotel melalui keluarga molekul adhesi. Limfosit bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan limfoid, yang mengandung daerah kaya sel B dan T. Limfosit B yang bertemu antigen di organ limpa sekunder biasanya mengalami proses diferensiasi dan proliferasi yang menghasilkan pembentukan pusat germinal khusus di organ tersebut (Gbr. 13).



GAMBAR 13 Histologi Organ Limfoid Sekunder. A, Kelenjar getah bening mengandung area (folikel primer) yang kaya akan sel imunokompeten B (berwarna hijau), dan sel T (berwarna merah) di parakorteks. B, Sebuah

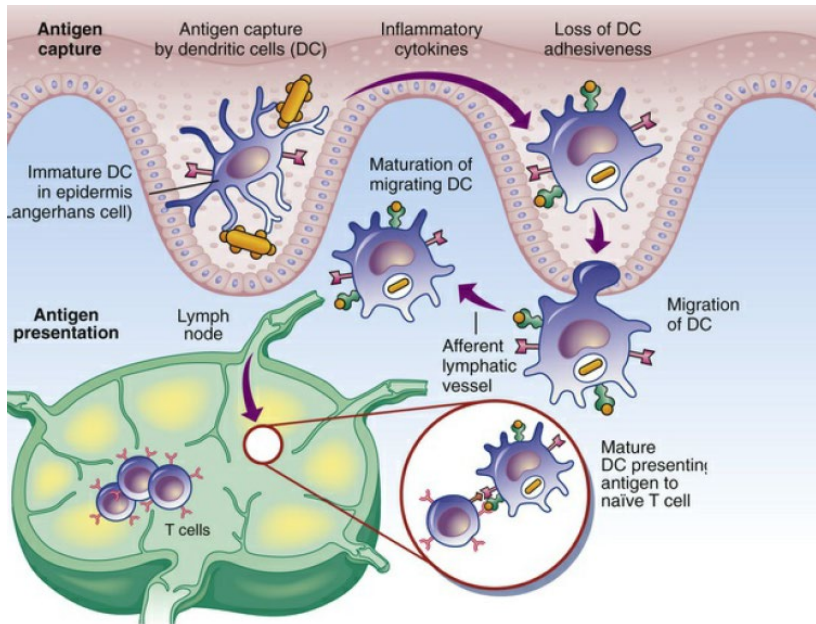
kelenjar geah bening diatur menjadi korteks luar dan medula dalam. C, Sebagai respons terhadap antigen, sel B mengalami proliferasi, menghasilkan pembentukan folikel sekunder dengan pusat germinal. (Dimodifikasi dari Kumar V, Abbas A, Fausto N: *Robbins & Cotran patologi dasar penyakit*, ed 8, Philadelphia, 2010, Saunders.)

Pemrosesan dan Penyajian Antigen

Sebagian besar antigen tidak bereaksi langsung dengan sel T atau B, tetapi memerlukan pemrosesan dan presentasi dengan cara yang sesuai. Ini adalah tugas APC. Sebagian besar sel memiliki kapasitas untuk mempresentasikan antigen sampai tingkat tertentu, tetapi sel dendritik, makrofag, dan limfosit B sangat efisien dalam presentasi antigen sehingga dianggap sebagai APC "profesional". Masing-masing bertanggung jawab atas penyajian antigen dari berbagai jenis dan dari sumber yang berbeda. Sel B dapat memproses antigen terlarut dan menyajikannya ke sel Th yang memfasilitasi perkembangan respon imun humoral. Makrofag adalah APC yang efektif untuk pengembangan respon imun terhadap komponen antigenik dari agen infeksi (misalnya, bakteri). Kontaminasi jaringan oleh mikroba infeksius biasanya memulai respon inflamasi dan infiltrasi makrofag ke dalam tempat tersebut. Makrofag

juga sangat efektif dalam mempresentasikan antigen ke sel Th memori untuk memulai respon cepat terhadap antigen yang sebelumnya telah dihadapi oleh sistem imun.

Sel dendritik mungkin yang paling efektif dalam menyajikan antigen ke sel Th imunokompeten naif. Sel dendritik berkembang dari sel prekursor sumsum tulang, baik dari myeloid atau garis keturunan limfoid (setidaknya dua populasi sel dendritik telah dijelaskan). Mereka bermigrasi ke jaringan perifer (misalnya, kulit, saluran usus) dan ke organ limfoid sekunder. Sel dendritik yang belum matang pada tempat inflamasi berfungsi sebagai fagosit, dan proses fagositosis dapat memulai diferensiasi dan mengarahkan migrasi sel dendritik ke organ limfoid sekunder, terutama kelenjar getah bening (Gbr. 14). Dengan demikian sel dendritik dapat membawa antigen yang telah diproses dari tempat inflamasi ke daerah yang kaya sel T pada kelenjar getah bening.



GAMBAR 14 Peran Sel Dendritik dalam Menangkap Antigen.

Sel dendritik yang belum matang dalam jaringan bertemu dan memfagositosis antigen, yang menghasilkan produksi sitokin inflamasi dan hilangnya interaksi adhesif dengan sel tetangga. Sel dendritik yang matang bermigrasi melalui pembuluh limfatik ke kelenjar getah bening regional, di mana ia menyajikan antigen ke sel T imunokompeten untuk memulai proses seleksi klon. (Digambar ulang dari Kumar V, Abbas A, Fausto N: *Robbins & Cotran patologi dasar penyakit*, ed 8, Philadelphia, 2010, Saunders.)

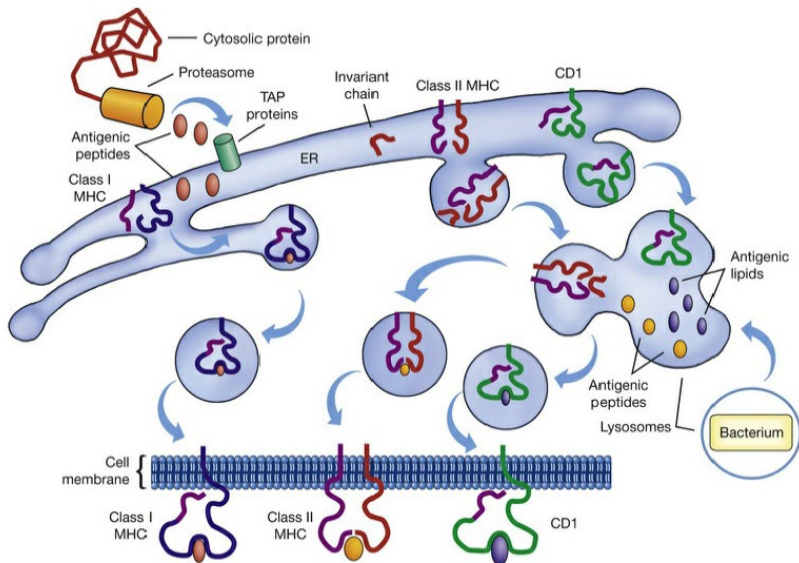
Selain itu, mikroba menular atau fragmen mikroba dapat dikeringkan oleh pembuluh limfatik ke kelenjar getah bening. Kelenjar getah bening sangat kaya akan sel dendritik dan makrofag. Patogen yang memasuki aliran darah dapat dihilangkan oleh sel fagosit di limpa dan jaringan limfoid lainnya. Dalam kedua kasus tersebut, sel fagosit yang menelan mikroba asing atau fragmennya juga bertanggung jawab untuk memproses antigen dari patogen dan menampilkan atau menampilkan antigen tersebut pada permukaan fagosit ke limfosit tetangga untuk memulai respon imun adaptif terhadap patogen spesifik tersebut.

Jalur Pemrosesan dan Penyajian Antigen

Secara umum, sistem kekebalan merespons dua jenis antigen: eksogen dan endogen. Menggunakan infeksi sebagai model, *antigen eksogen* dibawa ke mikroorganisme yang terperangkap dan dibunuh oleh sel fagosit; oleh karena itu mereka berasal dari luar sel. *Antigen endogen* disintesis di dalam sel. Ini termasuk antigen virus karena virus menginfeksi sel dan menggunakan mesin sintesis protein seluler normal untuk menerjemahkan gen virus menjadi protein virus. Antigen endogen juga mungkin termasuk yang diproduksi secara unik oleh sel kanker. Ketika banyak

sel mengalami perubahan ganas, mereka mulai memproduksi protein unik yang spesifik untuk sel kanker dan disajikan sebagai antigen asing pada permukaan sel.

Antigen eksogen dan endogen secara istimewa disajikan oleh kelas molekul MHC yang berbeda: molekul MHC kelas I umumnya menghadirkan antigen endogen, dan molekul kelas II lebih menyukai antigen eksogen (Gbr. 8.15). Karena molekul MHC kelas I diekspresikan pada semua sel, kecuali sel darah merah, setiap perubahan dalam sel yang disebabkan oleh infeksi virus atau keganasan dapat mengakibatkan antigen asing dipresentasikan oleh MHC kelas I. Molekul MHC kelas II diekspresikan bersama dengan molekul MHC kelas I pada jumlah sel yang lebih terbatas yang memiliki fungsi APC, termasuk makrofag, sel dendritik, limfosit B, limfosit T teraktivasi, dan beberapa sel endotel.



GAMBAR 15 Pemrosesan dan Penyajian Antigen.

Pemrosesan dan penyajian antigen diperlukan untuk inisiasi sebagian besar respons imun. Antigen asing dapat berupa endogen (protein sitosolik) atau eksogen (misalnya bakteri). Determinan antigenik endogen (peptida antigenik) diproduksi oleh proteasom seluler dan diangkut oleh transporter yang terkait dengan protein pemrosesan antigen (TAP) ke dalam retikulum endoplasma (ER) di mana kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dan molekul CD1 sedang dirakit. Di RE, peptida antigenik mengikat rantai dari molekul kelas I MHC, dan kompleks diangkut ke permukaan sel. Di ER, peptida antigenik berikatan dengan rantai α dari molekul MHC kelas I, dan kompleksnya ditransportasikan ke

permukaan sel. Di ER, rantai α dan β dari molekul MHC kelas II juga sedang dirakit, tetapi situs pengikatan antigen diblokir oleh molekul kecil (rantai invarian) untuk mencegah interaksi dengan peptida antigenik endogen. Kompleks rantai MHC kelas II-invarian diangkut ke lisosom, di mana fragmen antigenik eksogen telah dihasilkan sebagai hasil dari fagositosis. Dalam lisosom, rantai invarian dicerna dan digantikan oleh peptida antigenik eksogen, setelah itu kompleks antigen MHC kelas II dimasukkan ke dalam membran sel. CD1 juga dirakit di ER, tetapi situs pengikatan antigennya spesifik untuk determinan antigenik lipid dan tidak mengikat peptida antigenik endogen. Molekul CD1 diangkut ke lisosom dan mungkin bertemu dan mengikat lipid antigenik yang dihasilkan oleh pencernaan fagositik bakteri yang ditelan. Kompleks CD1-antigen diangkut ke sel membran dan menyajikan antigen lipid.

Jadi, istilah **pemrosesan antigen** berhubungan dengan proses di mana antigen eksogen dan endogen dihubungkan dengan molekul MHC yang sesuai. Antigen endogen biasanya merupakan komponen protein yang disintesis di sitosol. Mereka didegradasi menjadi peptida kecil di sitosol oleh proteasom dan diangkut oleh protein TAP (transporter yang terkait dengan pemrosesan antigen) (TAP-1 dan TAP-2) ke

dalam retikulum endoplasma, di mana molekul MHC kelas I dan kelas II dirakit. Molekul MHC kelas I memiliki tempat pengikatan antigen terbuka sehingga antigen, rantai MHC kelas I, dan 2 molekul mikroglobulin membentuk kompleks yang stabil yang diangkut melalui aparatus Golgi ke membran plasma. Peptida antigenik yang disajikan oleh molekul MHC kelas I biasanya sangat kecil, panjangnya 8 hingga 10 asam amino.

Molekul MHC kelas II juga berkumpul di retikulum endoplasma tetapi tidak berikatan dengan antigen endogen karena tempat pengikatan antigen diblokir oleh protein kecil yang disebut **rantai invarian**. Antigen eksogen diinternalisasi oleh fagositosis dan molekul antigen kecil yang dihasilkan oleh pencernaan di lisosom. Kompleks MHC kelas II dari rantai α dan β kelas II, dengan rantai invarian, diangkut ke lisosom di mana rantai invarian dicerna dan digantikan oleh molekul antigenik yang biasanya sedikit lebih besar (panjangnya lebih dari 12 asam amino) daripada yang disajikan oleh molekul MHC kelas I.

CD1 adalah molekul penyaji antigen ketiga yang menyajikan berbagai antigen yang mengandung lipid yang biasanya berasal dari fagositosis dan pencernaan mikroorganisme menular dengan kandungan lipid yang sangat tinggi dalam membran sel mereka. Oleh karena

itu kompleks CD1 dengan antigen dalam lisosom, dalam beberapa kasus mirip dengan MHC kelas II. "Saku" yang menampung antigen untuk presentasi oleh CD1 umumnya lebih sempit dan lebih dalam daripada yang dijelaskan untuk molekul MHC, dan dilapisi dengan banyak asam amino hidrofobik yang berinteraksi dengan lipid.

Limfosit T-Helper

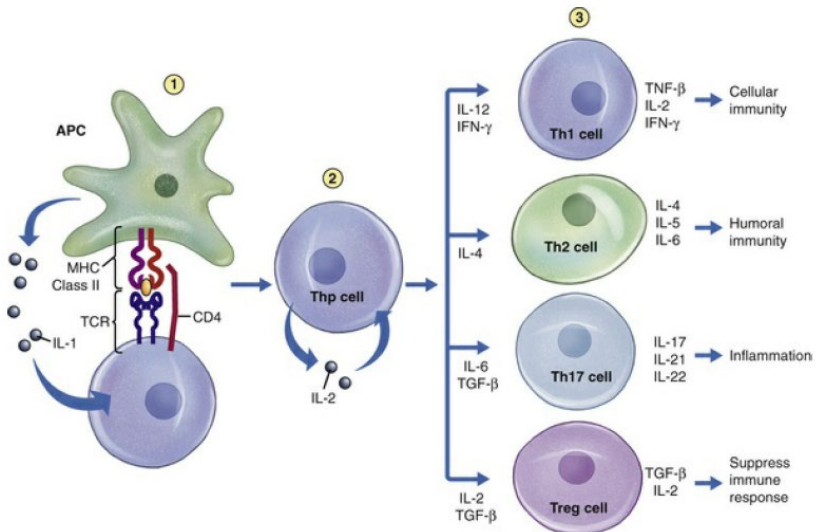
Pembentukan respon imun yang kuat bergantung pada pembentukan spektrum sel efektor yang sangat terspesialisasi, sel Th. Sekelompok sel CD4+ imunokompeten (sel prekursor Th) merespons presentasi antigen dengan menjalani proliferasi dan maturasi menjadi populasi sel yang beragam secara fenotipik yang akan (1) membantu sel T CD8+ imunokompeten berdiferensiasi menjadi sel Tc dan **sel memori T (sel Th1)**, (2) membantu sel B imunokompeten berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori B (sel Th2), (3) meningkatkan kapasitas fagosit untuk bertahan melawan infeksi mikroorganisme kronis yang relatif resisten terhadap tingkat peradangan normal (mis. menyebabkan tuberkulosis atau kusta) (sel Th17), dan (4) membatasi respon imun untuk mengontrol kerusakan berlebihan pada jaringan normal

(sel Treg). Subpopulasi sel Th ini sangat penting untuk sebagian besar respons imun, dan berbagai defek sel Th utama yang menyebabkan penurunan respons imun yang parah.

Kerjasama APC-Th

Sel yang ditakdirkan menjadi sel Th muncul dari timus dengan penanda permukaan sel yang khas. Mereka memiliki kompleks TCR fungsional dan mengekspresikan molekul permukaan CD4 dan kekurangan CD8. Umumnya disebut sebagai *sel Th prekursor*, atau kadang-kadang sel Thp (Gbr. 16). Tiga sinyal kritis dan bersamaan antara APC dan sel Thp diperlukan untuk memulai proses diferensiasi sel Th. Yang pertama adalah sinyal antigen-spesifik. APC menyajikan antigen yang dipegang oleh daerah polimorfik ($\alpha 1$ dan $\beta 1$) dari rantai dan molekul MHC kelas II. Antigen juga berikatan dengan kompleks TCR pada sel Th. Kekuatan ikatan antigen antar sel meningkat oleh CD4 pada sel Th, yang mengikat urutan nonpolimorfik (wilayah asam amino yang dimiliki oleh semua molekul kelas II MHC) dari wilayah 2 dari molekul MHC kelas II. Sebagai hasil dari ikatan kolaboratif TCR ke kompleks MHC kelas II/antigen, bagian sitoplasma CD3 (kompleks pensinyalan TCR) dan molekul CD4

berinteraksi dan memulai serangkaian interaksi enzimatik yang mengirimkan sinyal ke nukleus.



GAMBAR 16 Pengembangan Subset Sel T. Langkah terpenting dalam seleksi klonal adalah produksi populasi sel T helper (Th) (Th1, Th2, dan Th17) dan sel T regulator (Treg) yang diperlukan untuk perkembangan respon imun seluler dan humoral. Dalam model ini, APC (mungkin beberapa populasi) dapat mempengaruhi apakah prekursor sel Th (sel Thp) akan berdiferensiasi menjadi sel Th1, Th2, Th17, atau Treg. Diferensiasi sel Thp diprakarsai oleh tiga peristiwa pensinyalan. (1) Sinyal antigen dihasilkan oleh interaksi reseptor sel T (*TCR*) dan CD4 dengan antigen yang disajikan oleh molekul MHC kelas II. Satu set sinyal kostimulatori dihasilkan dari interaksi antara molekul adhesi (misalnya, CD80 dan CD28) (tidak ditampilkan).

Sinyal ketiga dihasilkan oleh interaksi sitokin (khususnya interleukin-1 [IL-1]) dengan reseptor sitokin yang sesuai (IL-1R) pada sel Thp. (2) Peningkatan sel Thp mengatur produksi IL-2 dan ekspresi reseptor IL-2 (IL-2R), yang bertindak secara autokrin untuk mempercepat diferensiasi dan proliferasi sel Thp. (3) Komitmen pada fenotipe tertentu dihasilkan dari konsentrasi relatif sitokin lain. IL-12 dan IFN- γ yang diproduksi oleh beberapa populasi APC mendukung diferensiasi menjadi fenotipe sel Th1; IL-4, yang diproduksi oleh berbagai sel, mendukung diferensiasi menjadi fenotipe sel Th2; IL-6 dan TGF- β (faktor pertumbuhan sel T) memfasilitasi diferensiasi menjadi sel Th17; IL-2 dan TGF- β menginduksi diferensiasi menjadi sel Treg. Sel Th1 ditandai dengan produksi sitokin yang membantu dalam diferensiasi sel T sitotoksik (Tc), yang mengarah ke imunitas seluler, sedangkan sel Th2 menghasilkan sitokin yang mendukung diferensiasi sel B dan imunitas humoral. Sel Th1 dan Th2 saling mempengaruhi melalui produksi sitokin penghambat: IFN- γ akan menghambat perkembangan sel Th2, dan IL-4 akan menghambat perkembangan sel Th1. Sel Th17 menghasilkan sitokin yang mempengaruhi fagosit dan meningkatkan peradangan. Sel Treg menghasilkan sitokin immunosupresif yang mencegah respon imun menjadi berlebihan. APC, sel penyaji antigen; IFN, interferon; MHC, kompleks histokompatibilitas utama; TGF, mengubah faktor pertumbuhan; TNF- β , faktor nekrosis tumor-beta.

Sinyal kostimulatori kedua dihasilkan dari interaksi berbagai molekul adhesi. Sinyal antigenik saja tidak memadai dan bahkan dapat menonaktifkan sel Th jika sinyal kostimulatori tidak ada. Interaksi yang paling penting adalah antara B7 pada APC dan CD28 pada sel Th, yang mengaktifkan aktivitas enzimatik bagian sitoplasma CD28 dan inisiasi jalur sinyal intraseluler tambahan.

Sinyal ketiga terjadi melalui reseptor sitokin sel Th. Pada tahap awal diferensiasi sel Th, IL-1 yang disekresi oleh APC memberikan sinyal ini melalui reseptor IL-1 pada sel Th (lihat Gambar 16). Awalnya, sel Th merespon dengan memproduksi sitokin IL-2 dan meningkatkan regulasi reseptor IL-2. IL-2 disekresikan dan bekerja secara autokrin (menstimulasi diri sendiri) untuk menginduksi pematangan dan proliferasi sel Th lebih lanjut. Tanpa produksi IL-2, sel Th tidak dapat matang secara efisien menjadi sel pembantu fungsional.

Subset Th

Pada titik ini dan tergantung pada sitokin dominan di lingkungan terdekat, sel Th mengalami diferensiasi menjadi salah satu dari beberapa subset: sel Th1, Th2, Th17, atau Treg. Subset ini memiliki fungsi utama yang berbeda: **Sel Th1** secara istimewa memberikan bantuan

dalam mengembangkan sel Tc (imunitas yang dimediasi sel), **sel Th2** memberikan bantuan untuk mengembangkan sel B (imunitas humoral), **Sel Th17** adalah sel yang mensekresi sitokin yang mengaktifkan makrofag, dan sel Treg membatasi respon imun (fungsi ini dibahas di bagian interaksi seluler). Subset Th adalah sel T yang mensekresi sitokin (mensekresi limfokin) tetapi sangat berbeda dalam spektrum molekul yang mereka hasilkan, reseptor sitokinnya, dan molekul adhesi antar sel. Sel Th1 menghasilkan IL-2, tumor necrosis factor-beta (TNF- β), dan interferon-gamma (IFN- γ); Sel Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-13,²³ dan sel Th17 menghasilkan IL-17, IL-21, dan IL-22.

Sel Th1 dan Th2 memiliki reseptor sitokin yang berbeda dan dapat saling menekan (sel Th1 IFN- γ akan menghambat perkembangan sel Th2 dan sel Th2 IL-4 akan menghambat perkembangan sel Th1) sehingga respon imun dapat mendukung pembentukan antibodi dengan penekanan dari respon yang diperantarai sel, atau sebaliknya. Misalnya, antigen yang berasal dari virus atau bakteri patogen dan yang berasal dari sel kanker tampaknya menginduksi lebih banyak sel Th1 dibandingkan dengan sel Th2, sedangkan antigen yang berasal dari parasit multiseluler dan alergen dapat menghasilkan lebih banyak sel Th2. Banyak antigen

(misalnya, vaksin tetanus), bagaimanapun, akan menghasilkan respon humoral dan seluler yang sangat baik secara bersamaan.

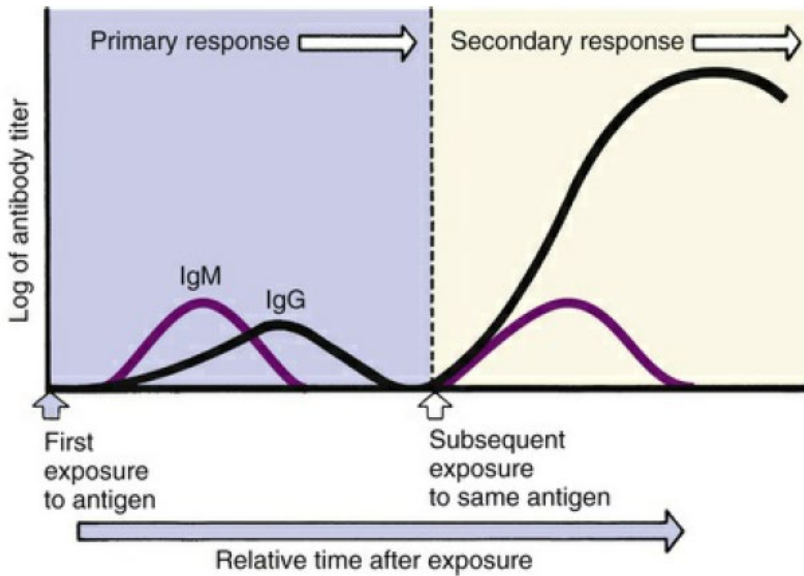
Bagaimana sel Th dipandu menjadi sel Th1, Th2, atau Th17 tidak sepenuhnya diketahui. Beberapa bukti menunjukkan bahwa subpopulasi APC yang berbeda mempengaruhi pilihan dengan mensekresikan profil sitokin yang berbeda yang mungkin mendukung satu rute diferensiasi daripada yang lain (lihat Gambar 16).

Seleksi Klonal Sel B: Respon Kekebalan Humoral

Ketika sel B imunokompeten bertemu antigen untuk pertama kalinya, hanya sel-sel dengan BCR spesifik yang melengkapi tempat determinan antigen tersebut yang dirangsang untuk berproliferasi dan berdiferensiasi (seleksi klon), menghasilkan banyak salinan dari sel B tertentu. Sel B yang berdiferensiasi menjadi **sel plasma** dapat ditemukan dalam darah, organ limfoid sekunder (terutama limpa dan kelenjar getah bening), dan beberapa tempat inflamasi. Setiap sel plasma adalah pabrik untuk produksi antibodi dan didedikasikan untuk sekresi satu kelas atau subkelas antibodi dengan satu wilayah variabel dan oleh karena itu spesifisitas melawan satu penentu antigenik.

Respons Kekebalan Primer dan Sekunder

Respon imun terhadap tantangan antigenik secara klasik dibagi menjadi dua fase—respon primer dan sekunder. Fase-fase ini terjadi untuk perkembangan imunitas humoral dan seluler tetapi paling mudah ditunjukkan dengan tes serologi yang mengukur konsentrasi antibodi plasma dari waktu ke waktu (Gbr. 8.17). Pada paparan awal atau primer terhadap sebagian besar antigen, ada periode laten, atau fase lag. Setelah kira-kira 5 sampai 7 hari, antibodi IgM spesifik untuk antigen tersebut dapat dideteksi dalam sirkulasi diikuti dengan produksi IgG terhadap antigen yang sama. Jumlah IgG yang dihasilkan mungkin sama atau kurang dari jumlah produksi IgM. Jumlah antibodi dalam sampel serum sering disebut sebagai *titer*; titer yang lebih tinggi menunjukkan lebih banyak antibodi. Ini adalah **respon imun primer**. Fase lag adalah hasil dari waktu yang diperlukan untuk seleksi klon, termasuk pemrosesan dan penyajian antigen, induksi sel Th, interaksi antara sel B imunokompeten dan sel Th, dan pematangan dan proliferasi sel B menjadi sel plasma dan sel memori. Jika tidak terjadi paparan lebih lanjut terhadap antigen, antibodi yang bersirkulasi dikatabolisme (dipecah) dan jumlah yang terukur turun. Sistem kekebalan individu, bagaimanapun, telah prima.



GAMBAR 17 Respon Kekebalan Primer dan Sekunder.

Respon antigen didominasi oleh dua kelas imunoglobulin, IgM dan IgG. IgM mendominasi pada paparan awal antigen dalam respon primer, dengan IgG muncul kemudian. Setelah sistem kekebalan inang disiapkan, tantangan lain oleh antigen yang sama menginduksi respon sekunder di mana beberapa IgM dan sejumlah besar IgG diproduksi.

Tantangan kedua oleh antigen yang sama menghasilkan **respon imun sekunder (anamnestik)**, yang ditandai dengan produksi yang sangat cepat dari jumlah antibodi yang lebih besar daripada yang dihasilkan oleh respon primer. Kecepatan respon imun

sekunder adalah hasil dari adanya sel memori yang memerlukan sedikit diferensiasi lebih lanjut menjadi sel plasma. IgM dapat diproduksi secara sementara pada respons sekunder, dan jumlahnya mungkin hampir sama dengan yang diproduksi pada respons primer. Produksi IgG sangat meningkat, menjadikannya kelas antibodi dominan dari respons sekunder. Hal ini sering hadir dalam konsentrasi beberapa kali lipat lebih besar daripada IgM, dan tingkat sirkulasi IgG spesifik untuk antigen tersebut dapat tetap meningkat untuk jangka waktu yang lama. Infeksi alami (misalnya, virus rubella) dapat mengakibatkan tingkat IgG protektif yang terukur untuk kehidupan individu. Beberapa vaksin (misalnya, polio) juga dapat menghasilkan perlindungan yang sangat lama, meskipun sebagian besar vaksin memerlukan booster pada interval tertentu.

Adanya respon imun sekunder yang berkepanjangan dan protektif menjelaskan bagaimana vaksinasi memberikan perlindungan terhadap mikroorganisme patogen tertentu. Edward Jenner, seorang dokter Inggris pada akhir abad kedelapan belas, melakukan uji coba vaksin pertama yang terdokumentasi dengan baik. Meskipun beberapa cerita tentang eksperimen Jenner adalah fantastis, diketahui bahwa Jenner mengakui bahwa pemerah susu dilindungi dari virus cacar

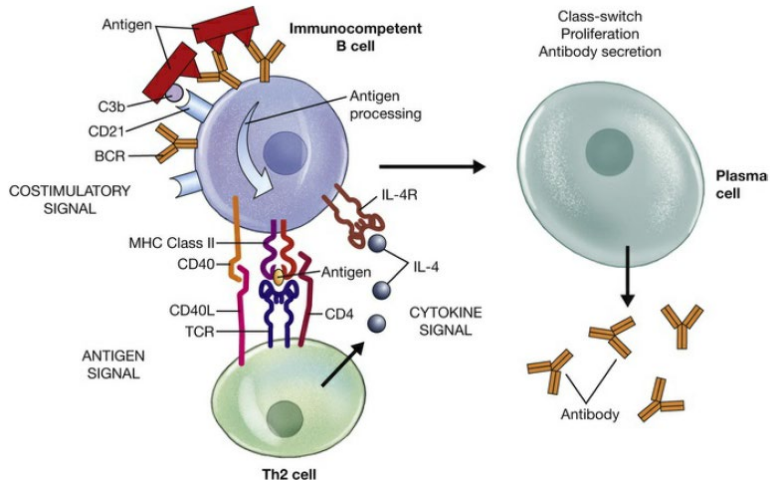
memastikan jika mereka sebelumnya telah mengembangkan cacar sapi, setara cacar sapi yang hanya menyebabkan penyakit ringan pada manusia. Jenner mengambil bahan dari pustula cacar sapi di tangan seorang pemerah susu yang terinfeksi dan menyuntikkannya ke lengan anak laki-laki berusia 8 tahun. Setelah reaksi peradangan awal anak itu terhadap suntikan itu mereda, Jenner menyuntik anak itu lagi, kali ini dengan bahan dari pustula cacar. Untungnya, percobaan itu berhasil karena Jenner dilaporkan telah menyuntikkan virus cacar ke bocah itu setidaknya 20 kali tanpa membuat anak itu sakit. Dalam percobaan Jenner, antigen pada virus cacar sapi dan virus cacar cukup mirip sehingga antigen cacar sapi berfungsi sebagai antigen cacar yang diubah atau dilemahkan. Antibodi dan limfosit yang mengenali dan menghancurkan cacar sapi juga mampu mengenali virus cacar, sehingga melindungi anak yang diimunisasi terhadap cacar. Pada tahun 1798, Jenner menggunakan istilah *vaksinasi* (*vacca* = sapi) untuk menggambarkan teknikanya.

Interaksi Seluler

Urutan lebih lanjut dari interaksi seluler diperlukan untuk menghasilkan respons antibodi yang efektif (Gbr.

18). Sel B imunokompeten juga merupakan APC dan mengekspresikan permukaan mIgM dan mIgD BCR. Berbeda dengan reseptor sel T yang hanya dapat “melihat” antigen yang diproses dan disajikan, BCR dapat bereaksi dengan antigen terlarut yang belum diproses. Sel B juga mengekspresikan permukaan CD21, yang merupakan reseptor untuk **opsonin** yang diproduksi oleh sistem komplemen. Antigen yang beredar dari permukaan mikroba patogen akan mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur alternatif atau lektin. Jadi reseptor komplemen pada sel B, seperti CD21 dan CD19, bertindak sebagai koreseptor untuk mengikat antigen. Pengikatan antigen melalui kompleks BCR dan CD21 mengaktifkan sel B untuk menginternalisasi, memproses, dan menyajikan kompleks molekul antigenik dan molekul MHC kelas II ke sel Th2 yang berdekatan. Sel Th2 mengikat antigen yang disajikan melalui TCR dan CD4-nya. Jembatan antar sel yang dibuat melalui antigen menginduksi sel Th2 untuk mengatur reseptor permukaan tambahan dan mengeluarkan sitokin. Interaksi antara CD40 pada permukaan sel B dan ligan CD40 (CD40L, juga disebut *CD154*) pada sel Th2, serta antara B7 pada sel B dan CD28 pada sel Th, memberikan sinyal kostimulatori yang diperlukan. Sinyal sitokin disediakan oleh sitokin

sel Th2 (khususnya IL-4) yang mengikat reseptor sitokin yang sesuai (misalnya, IL-4R) pada sel B dan memulai proliferasi dan pematangan sel B menjadi sel plasma.



GAMBAR 18 Seleksi Klon Sel B. Sel B imunokompeten mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi. Tiga sinyal diperlukan. Sinyal antigen disediakan oleh sel B itu sendiri. Sebuah sel B dapat mengenali antigen larut langsung melalui reseptor sel B dan co-reseptor, seperti reseptor komplemen (*CD21*), yang biasanya melibatkan molekul aksesori seperti *CD19* (tidak ditampilkan). Antigen diinternalisasi dan diproses untuk disajikan oleh molekul histokompatibilitas utama kelas II (MHC), yang berinteraksi dengan reseptor sel T (*TCR*) dan *CD4* pada sel Th2. Sinyal kostimulatori diberikan melalui molekul adhesi, khususnya *CD40* dan *CD40L* (*CD154*). Sinyal sitokin disediakan oleh sitokin

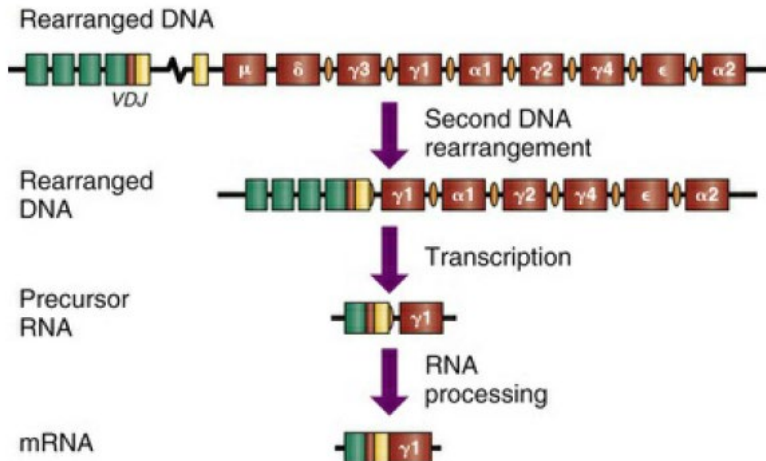
Th2 (khususnya interleukin [IL]-4) yang mengikat reseptor sitokin yang sesuai (IL-4R) pada sel B. Sitokin tambahan mempengaruhi peralihan ke kelas atau subkelas antibodi tertentu.

Pertukaran Kelas

Komponen utama maturasi adalah **pertukaran kelas** antibodi, proses yang menghasilkan perubahan produksi antibodi dari satu kelas ke kelas lain selama respon imun primer. Sel B imunokompeten menghasilkan mIgM dan mIgD sebelum seleksi klon. Namun, setelah bertemu antigen, setiap sel B memiliki pilihan untuk mengubah kelas antibodi menjadi bentuk yang disekresikan dari salah satu dari empat subkelas IgG, salah satu dari dua subkelas IgA, atau IgE, atau terus memproduksi IgM tetapi berubah menjadi bentuk yang disekresikan, biasanya pentamer. Proses ini disebut class- atau **isotype-switch**. Selama proses ini, wilayah variabel dari rantai berat antibodi dipertahankan, dan rantai ringan tetap tidak berubah dari yang digunakan dalam BCR; oleh karena itu spesifisitas antigenik dari kelas antibodi baru juga tetap tidak berubah.

Mekanisme pergantian kelas melibatkan putaran rekombinasi somatik lainnya, di mana wilayah VDJ yang

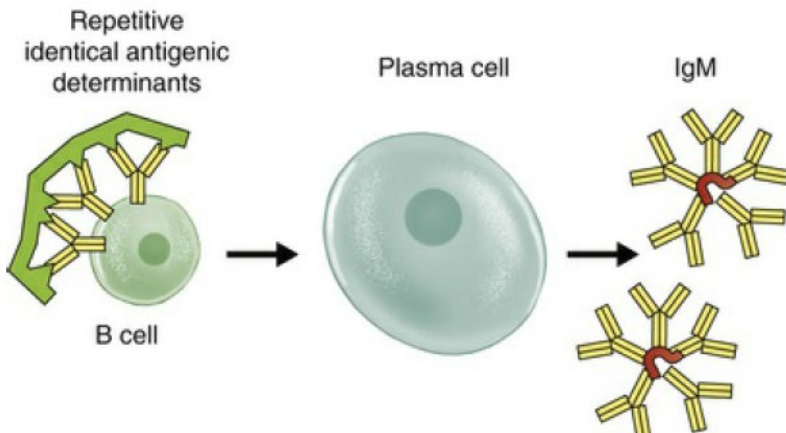
mengkodekan wilayah variabel rantai berat dipindahkan ke situs lain pada DNA yang berdekatan dengan gen untuk wilayah konstan yang berbeda. Langkah ini berada di bawah kendali activation-induced cytidine deaminase (AICD) (Gbr. 8.19). DNA intervensi dipotong dan diperbaiki dengan menghilangkan DNA yang berada di antara situs *VDJ* dan daerah konstan baru. Lokasi pengenalan spesifik (wilayah pertukaran) mendahului setiap gen wilayah konstan, dan wilayah konstan tertentu yang dipilih untuk pertukaran kelas tampaknya, setidaknya sebagian, di bawah kendali sitokin Th2 spesifik. Misalnya, IL-4 dan IL-13 tampaknya secara khusus merangsang peralihan ke sekresi IgE, dan transformasi faktor pertumbuhan-beta (TGF- β) dan IL-5 tampaknya memainkan peran utama dalam peralihan kelas ke sekresi IgA. Jadi selama seleksi klonal, sel B dapat menghasilkan populasi sel plasma yang mampu menghasilkan banyak kelas dan subkelas antibodi yang berbeda terhadap antigen yang sama.



GAMBAR 19 Genetika Pertukaran Kelas. Selama seleksi klon, sebagian besar sel B beralih dari ekspresi permukaan IgM dan IgD ke kelas atau subkelas antibodi yang berbeda.

Satu set pertama penataan ulang DNA selama pembentukan keragaman klon menghasilkan pembentukan wilayah *VDJ* wilayah. Proses pertukaran kelas melibatkan penyusunan kembali DNA kedua selama wilayah *VDJ* dipindahkan ke daerah pertukaran (*oval orange*) segera sebelum kelas baru/ subclass dari antibodi. Dalam contoh ini, sel B mengalami pergantian kelas ke rantai berat 1 dan sekresi antibodi IgG1. DNA intervensi antara *VDJ* dan daerah pertukaran yang dipilih dipotong, dan DNA diperbaiki (DNA setelah penataan ulang kedua) dan ditranskripsi menjadi prekursor asam ribonukleat (RNA). RNA diproses menjadi messenger RNA (mRNA) dengan informasi untuk rantai berat baru.

Beberapa antigen dapat mengabaikan kebutuhan sel Th dan secara langsung dapat merangsang pematangan dan proliferasi sel B. Ini disebut antigen *sel T-independen* (Gbr. 20). Mereka sebagian besar adalah produk bakteri yang besar dan cenderung memiliki determinan antigenik berulang (beberapa situs determinan antigenik identik) yang mengikat dan menghubungkan beberapa reseptor sel B. Akumulasi sinyal intraseluler cukup untuk menginduksi diferensiasi ke sel plasma tetapi tidak cukup untuk menginduksi pertukaran kelas. Interaksi CD40-CD40L merupakan komponen penting dari sinyal yang mengarah ke pertukaran kelas. Antigen independen sel T biasanya menginduksi respon imun primer dan sekunder IgM yang relatif murni.



**GAMBAR 20 Aktivasi Sel B oleh Antigen Sel T-
Independen. Molekul yang mengandung determinan
antigenik identik yang berulang dapat berinteraksi secara
simultan dengan beberapa reseptor pada permukaan sel
B dan menginduksi proliferasi dan produksi
imunoglobulin, terutama IgM.**

Selama diferensiasi sel B menjadi sel plasma, bagian CDR dari daerah variabel antibodi rentan terhadap titik mutasi somatik yang menyebabkan perubahan asam amino tunggal. Beberapa dari perubahan ini menghasilkan antibodi yang lebih baik yang mengikat lebih kuat (afinitas lebih tinggi) ke antigen. Kehadiran antigen menciptakan tekanan selektif positif terhadap sel B yang sedang berkembang yang mengekspresikan antibodi dengan afinitas lebih tinggi, yang menghasilkan proses yang disebut *pematangan afinitas* dan peningkatan kualitas antibodi yang bersirkulasi dari waktu ke waktu. Sel plasma dapat bermigrasi ke daerah khusus limpa, kelenjar getah bening, dan jaringan limfoid terkait mukosa yang mendukung kelangsungan hidup dan fungsi jangka panjang sel plasma sehingga tingkat antibodi pelindung yang memadai dapat tersedia dalam sirkulasi selama beberapa dekade setelah vaksinasi atau resolusi infeksi.

Sel Memori B

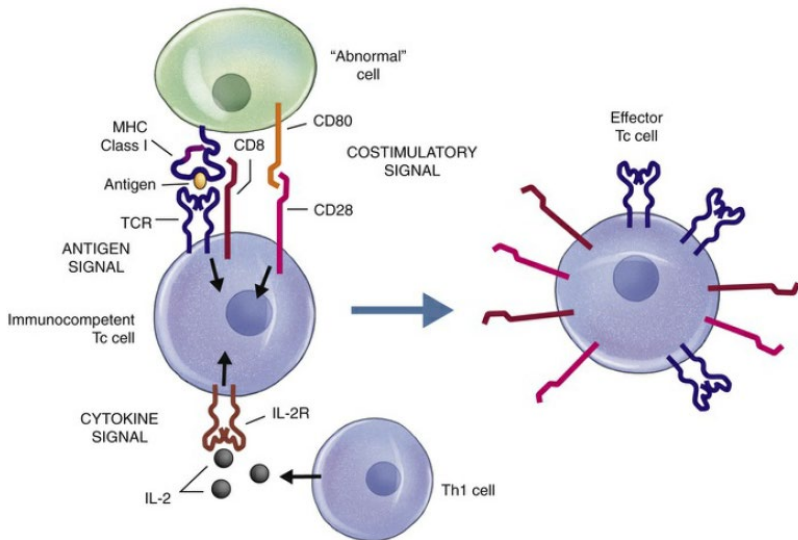
Selama proses seleksi klon, sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi dan menjadi satu set sel memori berumur panjang. Sel memori tetap tidak aktif sampai paparan berikutnya terhadap antigen yang sama. Pada paparan ulang, sel-sel memori ini tidak memerlukan diferensiasi lebih lanjut dan karena itu akan berdiferensiasi dengan cepat menjadi sel plasma baru dan menghasilkan antibodi dalam jumlah yang lebih besar (respon imun sekunder).

Aktivasi Sel T: Respon Kekebalan Seluler

Proses seleksi klon menghasilkan beberapa subset sel T efektor (fenotipe berbeda dari sel Th telah dibahas di bagian subset Th). Seleksi klon fenotipe sel T lainnya bergantung pada bantuan fenotipe sel Th1. Sel efektor lainnya termasuk sel Tc yang menyerang dan menghancurkan sel yang mengekspresikan antigen asal intraseluler (endogen) (sel yang terinfeksi virus, sel kanker), sel T-regulator (sel Treg) yang membatasi (menekan) respon imun, dan sel T-memory yang memberikan reaksi imun yang diperantarai sel yang cepat terhadap paparan berulang antigen yang sama (respon imun sekunder).

Interaksi Seluler

Selama fase seleksi klonal dari respon imun yang diperantarai sel, sel T CD8⁺ imunokompeten di organ limfoid perifer harus mengenali antigen yang telah diproses dan disajikan oleh molekul MHC kelas I (Gbr. 21). Antigen biasanya merupakan antigen endogen yang diekspresikan pada permukaan sel yang terinfeksi virus atau sel yang telah menjadi ganas. Sinyal yang digerakkan antigen untuk seleksi klon sel Tc adalah pengenalan antigen yang disajikan oleh TCR yang dikombinasikan dengan pengikatan CD8 ke wilayah konstan rantai molekul kelas I MHC. Kehadiran molekul CD8 membatasi pengenalan antigen pada molekul MHC kelas I; oleh karena itu sel T CD8⁺ adalah *kelas I terbatas*. Pengenalan bersama kompleks antigen MHC oleh TCR dan CD8 membawa wilayah sitoplasma CD8 menjadi dekat dengan komponen CD3 dari kompleks TCR, yang memulai serangkaian interaksi enzimatik di antara molekul lain yang terkait dengan bagian sitoplasma CD3 dan CD4, seperti yang dijelaskan untuk aktivasi sel Th. Molekul-molekul ini mengaktifkan jalur pensinyalan dari TCR ke inti sel T.



GAMBAR 21 Seleksi Klonal Sel Tc. Perkembangan sel efektor T sitotoksik (*Tc*) selama seleksi klonal dihasilkan dari tiga peristiwa kooperatif yang disediakan oleh pensinyalan antigen, molekul adhesi kostimulatori, dan sitokin. Sel Tc imunokompeten “melihat” antigen yang disajikan oleh molekul kelas I kompleks histokompatibilitas utama (MHC) pada permukaan sel “abnormal” yang terinfeksi virus atau kanker. Kompleks antigen-MHC kelas I dikenali secara bersamaan oleh reseptor sel-T (TCR), yang mengikat antigen, dan CD8, yang mengikat molekul kelas I MHC. Kedekatan molekul sinyal yang berhubungan dengan bagian sitoplasma dari CD8 dan hasil TCR di sinyal intraseluler. Sinyal terpisah dihasilkan dari interaksi beberapa kelompok molekul adhesi (misalnya, CD80 dan CD28 dalam contoh

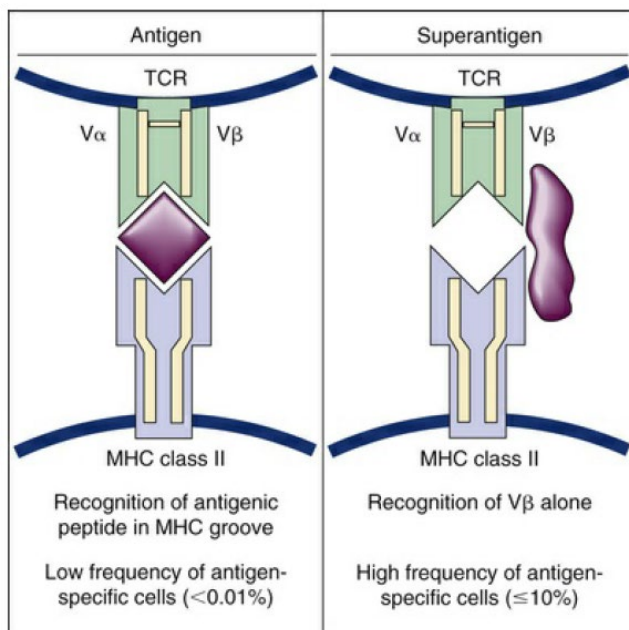
ini). Sinyal ketiga disediakan oleh interaksi sitokin, khususnya IL-2 dari sel T-helper (Th1) tipe 1, dan reseptor yang sesuai.

Interaksi molekul adhesi kostimulatori dan sitokin juga diperlukan untuk proliferasi dan pematangan sel Tc. Sinyal kostimulatori untuk maturasi sel Tc hampir sama seperti yang telah dijelaskan untuk maturasi sel Th: B7 pada sel penyaji antigen dan CD28 pada sel T, CD48 pada APC dan CD2 pada sel T, dan berbagai molekul adhesi lainnya. Perkembangan sel Tc juga membutuhkan sitokin, terutama IL-2, yang diproduksi oleh sel Th1. Seperti sel B, beberapa sel Tc yang menjadi teraktivasi sebagai respons terhadap presentasi antigen tidak akan menjadi efektor yang menghancurkan target yang terinfeksi, melainkan berkembang menjadi populasi sel memori-T. Sel-sel ini memiliki kapasitas untuk merespon dengan cepat terhadap paparan lebih lanjut terhadap antigen yang sama.

Superantigen

Beberapa virus dan bakteri patogen memanipulasi interaksi normal antara APC dan sel Th1 untuk merugikan individu dan manfaat mikroba. Sekelompok molekul mikroba yang disebut **superantigen (SAGs)**

berikatan dengan bagian TCR di luar tempat pengikatan spesifik antigen normalnya (biasanya ke daerah V rantai β) dan ke molekul MHC kelas II di luar tempat penyajian antigennya (baik ke rantai alfa atau beta, tergantung pada SAg tertentu) (Gambar 8.22). Molekul-molekul ini tidak dicerna dan diproses oleh APC untuk dipresentasikan ke sel imun. Pengikatan menghasilkan perlekatan molekul TCR dan MHC kelas II, terlepas dari pengenalan antigen, dan memberikan sinyal untuk aktivasi dan proliferasi sel Th. SAg lain dapat berikatan dengan kostimulatori molekul, seperti CD28, dan menginduksi aktivasi sel Th poliklonal yang serupa.



GAMBAR 22 Superantigen. Reseptor sel T (TCR) dan molekul kelas II kompleks histokompatibilitas utama (MHC) biasanya secara bersamaan berinteraksi dengan antigen yang diproses untuk menginduksi diferensiasi sel T. Superantigen, seperti beberapa toksin bakteri, berikatan langsung dengan molekul TCR dan MHC kelas II. Superantigen mengaktifkan sel Th secara independen dari spesifisitas antigen TCR. V, Variabel; Va, daerah variabel dari rantai ; V β , daerah variabel dari rantai .

Pengenalan antigen spesifik yang normal antara sel Th dan APC menghasilkan aktivasi sel yang relatif sedikit (kurang dari 0,1% sel Th): hanya sel-sel dengan TCR spesifik yang melawan antigen tersebut. SAGs menginduksi aktivasi sel Th poliklonal (hingga 25% dari sel Th) terlepas dari spesifisitas antigen TCR. Sel T teraktivasi SAG memproduksi sitokin secara berlebihan, terutama IFN- γ , yang merupakan aktivator makrofag fenotipe 1 (M1). Aktivasi makrofag M1 yang ekstensif menyebabkan sekresi IL-1, IL-6, dan TNF- α , yang merupakan mediator utama dari respon inflamasi sistemik. Kelebihan produksi sitokin inflamasi menghasilkan gejala reaksi inflamasi sistemik, termasuk demam, tekanan darah rendah, dan, berpotensi, syok fatal. Beberapa contoh SAGs adalah racun bakteri yang dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus*

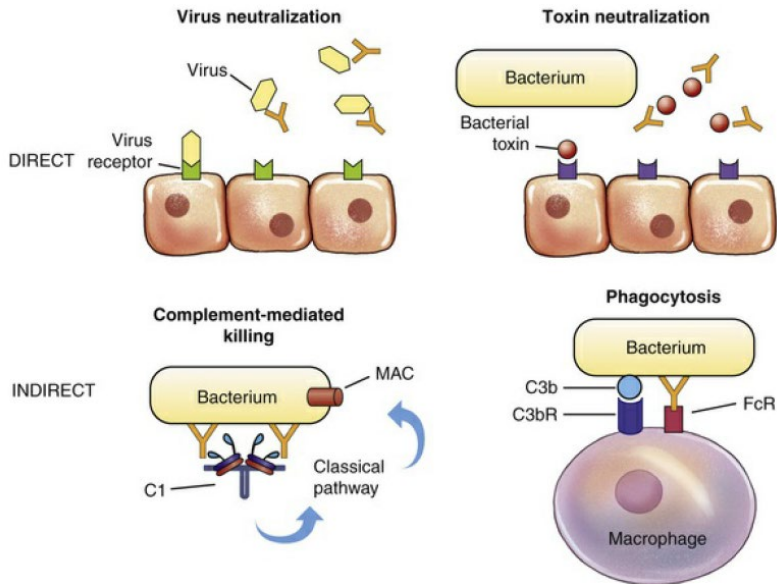
pyogenes (termasuk superantigen yang menyebabkan sindrom syok toksik dan keracunan makanan).

Mekanisme Efektor

Fungsi Antibodi

Perlindungan Terhadap Infeksi

Fungsi utama antibodi yang bersirkulasi adalah untuk melindungi terhadap infeksi. Perlindungan dapat diberikan oleh antibodi dalam beberapa cara, baik secara langsung maupun tidak langsung (Gbr. 23). Secara langsung, antibodi dapat menyebabkan **netralisasi** (menonaktifkan atau menghalangi pengikatan antigen ke reseptor), **aglutinasi** (menggumpalkan partikel tidak larut yang ada dalam suspensi), atau **presipitasi** (membuat antigen terlarut menjadi endapan yang tidak larut) agen infeksi atau produk toksiknya. Secara tidak langsung, antibodi mengaktifkan beberapa komponen imunitas bawaan, termasuk komplemen dan fagosit.



GAMBAR 23 Fungsi Antibodi Langsung dan Tidak Langsung. Aktivitas protektif antibodi bisa langsung (melalui aksi antibodi saja) atau tidak langsung (memerlukan aktivasi komponen lain dari respon imun bawaan, biasanya melalui wilayah Fc). Cara langsung meliputi netralisasi virus atau toksin bakteri sebelum berikatan dengan reseptor di permukaan sel inang. Cara tidak langsung termasuk aktivasi jalur komplemen klasik melalui C1, menghasilkan pembentukan kompleks serangan membran (MAC), atau dengan peningkatan fagositosis bakteri yang diopsonisasi dengan antibodi dan komponen pelengkap yang terikat pada reseptor permukaan yang sesuai (FcR dan C3bR).

Efek Langsung

Banyak patogen memulai infeksi dengan menempel pada reseptor spesifik pada sel. Virus penyebab flu atau influenza harus menempel pada reseptor spesifik pada sel epitel pernapasan. Beberapa bakteri, seperti *Neisseria gonorrhoeae* yang menyebabkan gonore, harus menempel pada tempat tertentu pada sel epitel urogenital. Antibodi dapat melindungi terhadap infeksi dengan menutupi situs pada mikroorganisme yang diperlukan untuk perlekatan. Netralisasi, atau pencegahan perlekatan pada sel inang, sehingga mencegah infeksi inang. Banyak infeksi virus dapat dicegah dengan vaksinasi dengan vaksin yang diinaktivasi atau **virus yang dilemahkan** yang dirancang untuk menginduksi produksi antibodi penetralisir di tempat masuknya virus ke dalam tubuh. Vaksinasi terhadap influenza menggunakan vaksin inhalasi terutama menginduksi IgA pelindung di saluran pernapasan. Virus yang ditemukan dalam aliran darah juga dapat diaglutinasi oleh antibodi, membuatnya tidak dapat menginfeksi sel.

Beberapa bakteri mengeluarkan racun yang membahayakan individu. Misalnya, racun bakteri tertentu menyebabkan gejala tetanus atau difteri. Kebanyakan racun adalah protein yang mengikat

molekul permukaan pada sel dan merusak sel-sel tersebut. Antibodi protektif yang diproduksi melawan toksin (disebut sebagai *antitoksin*) dapat mengikat toksin, mencegah interaksinya dengan sel, dan menetralkan efek biologisnya. Selain itu, antibodi dapat mengendapkan racun terlarut dan mencegah pengikatan ke sel. Deteksi adanya respon antibodi terhadap toksin tertentu dapat membantu dalam diagnosis penyakit. Bakteri streptokokus grup A menghasilkan toksin, streptolisin O, yang menghancurkan sel, terutama eritrosit dan leukosit. Individu yang terinfeksi menghasilkan antibodi yang dapat menetralkan toksin ini (antistreptolysin O) dan dapat dideteksi dalam tes laboratorium sebagai alat diagnostik yang berguna untuk infeksi streptokokus grup A.

Vaksin yang menginduksi antibodi pelindung terhadap racun biasanya digunakan. Untuk mencegah merugikan penerima imunisasi, toksin bakteri secara kimiawi tidak aktif untuk menghancurkan sifat berbahaya mereka tetapi masih mempertahankan imunogenisitas. Ini disebut sebagai *toksoid*. Contoh bakteri patogen yang imunisasi dengan toksoid dapat memberikan perlindungan imunologis termasuk yang menyebabkan difteri dan tetanus.

Efek tidak langsung

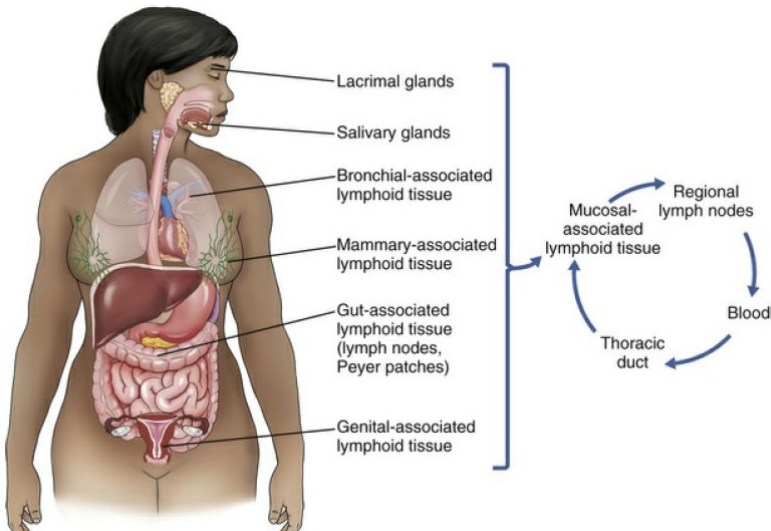
Secara tidak langsung, melalui bagian Fc, antibodi mengaktifkan komponen imunitas bawaan, termasuk komplemen dan fagosit (lihat Gambar 23). Melalui jalur klasik, komponen komplemen C1 akan diaktifkan dengan mengikat secara simultan ke daerah Fc dari dua antibodi yang berdekatan yang terikat pada mikroba, menghasilkan aktivasi seluruh kaskade. Sel fagosit mengekspresikan reseptor yang mengikat bagian Fc dari antibodi dan komponen kaskade komplemen (misalnya, C3b); sehingga antibodi dan komplemen merupakan opsonin yang memfasilitasi fagositosis bakteri. Selain itu, aktivasi kaskade komplemen dapat merusak atau menghancurkan beberapa mikroba infeksius. IgM adalah antibodi pengaktif komplemen terbaik, dan IgG adalah opsonin terbaik.

Karena bakteri dilapisi dengan beberapa protein dan karbohidrat, yang masing-masing memiliki beberapa determinan antigenik, respons antibodi normal biasanya terdiri dari populasi campuran kelas, spesifisitas, dan kapasitas untuk menyediakan fungsi yang disebutkan sebelumnya. Beberapa antibodi ini lebih protektif daripada yang lain. Sekarang merupakan prosedur umum untuk mengkloning antibodi “terbaik” (antibodi

monoklonal) untuk digunakan dalam tes diagnostik dan untuk terapi.

Respon Imun Sekretori

Limfosit imunokompeten bermigrasi di antara organ dan jaringan limfoid sekunder sebagai bagian dari **sistem imun sistemik**. Seperangkat jaringan limfoid yang berbeda membentuk sistem kekebalan lain yang sebagian independen, yang melindungi permukaan luar tubuh melalui kelenjar lakrimal dan saliva dan jaringan jaringan limfoid yang berada di payudara, bronkus, usus, dan saluran genitourinari. Sistem ini disebut **sistem imun sekretorik (mukosa)** (Gbr. 24). Limfosit imunokompeten dari sistem kekebalan sistemik berjalan melalui limpa dan kelenjar getah bening di mana mereka menjalani seleksi klon dan matang menjadi sel plasma. Limfosit yang ditujukan untuk sistem kekebalan sekretorik menjalani pola migrasi yang berbeda ke daerah mukosa di mana mereka menjalani seleksi dan pematangan klon. Sel plasma di tempat tersebut mensekresi antibodi (imunoglobulin sekretorik) ke dalam sekresi tubuh, seperti air mata, keringat, air liur, lendir, dan ASI, untuk mencegah mikroorganisme patogen menginfeksi permukaan tubuh dan mungkin menembus menyebabkan penyakit sistemik.



GAMBAR 24 Sistem Kekebalan Sekretori. Limfosit dari mukosa jaringan limfoid terkait beredar ke seluruh tubuh dalam pola yang terpisah dari limfosit lain. Sebagai contoh, limfosit dari jaringan limfoid usus terkait beredar melalui kelenjar getah bening regional, saluran toraks, dan darah dan kembali ke mukosa jaringan limfoid terkait lainnya daripada ke jaringan limfoid dari sistem kekebalan sistemik.

IgA adalah imunoglobulin sekretorik yang dominan, meskipun IgM dan IgG juga terdapat dalam sekret. Peran utama IgA adalah untuk mencegah perlekatan dan invasi patogen melalui membran mukosa, seperti pada saluran gastrointestinal, paru, dan genitourinari.

Antibodi IgA dimer yang mengandung rantai J diproduksi oleh sel plasma mukosa. Epitel mukosa mengekspresikan reseptor imunoglobulin permukaan sel yang mengikat dan menginternalisasi IgA. IgA, bersama dengan reseptor epitel (bagian sekretori), disekresikan sebagai IgA sekretori (sIgA).

Jaringan limfoid dari sistem kekebalan sekretori terhubung; sehingga banyak antigen asing di saluran pencernaan ibu (misalnya, virus polio) menginduksi sekresi antibodi spesifik ke dalam ASI (antibodi kolostral). Antibodi kolostral dapat melindungi bayi baru lahir yang menyusui terhadap agen penyakit menular yang masuk melalui saluran pencernaan. Meskipun antibodi kolostral memberikan kekebalan pasif pada bayi baru lahir terhadap infeksi saluran cerna, antibodi tersebut tidak memberikan kekebalan sistemik karena transportasi melintasi usus bayi baru lahir ke dalam aliran darah terhenti setelah 24 jam pertama kehidupan. Antibodi ibu yang melewati plasenta ke janin sebelum lahir memberikan kekebalan sistemik pasif.

Perlindungan lokal adalah keuntungan tersendiri untuk memerangi mikroorganisme menular yang terhirup, tertelan, atau bersentuhan dengan permukaan luar tubuh. Begitu mereka menetap di lapisan luar tubuh, mikroorganisme berbahaya dapat menyebabkan

penyakit lokal atau mungkin menembus penghalang yang dijelaskan dalam Bab 7 untuk menyebabkan penyakit sistemik. Sebagai alternatif, mikroorganisme dapat berada di membran mukosa tanpa menyebabkan penyakit, dan dapat dilepaskan dan menyebabkan infeksi pada individu lain. Misalnya, pada 1950-an dua vaksin berbeda dikembangkan untuk mencegah infeksi virus polio, yang masuk melalui saluran pencernaan. Vaksin Sabin diberikan secara oral sebagai virus hidup yang dilemahkan (yaitu, tidak aktif sehingga membuat virus relatif tidak berbahaya). Rute ini menyebabkan infeksi sementara, terbatas dan menginduksi kekebalan sistemik dan sekretori yang efektif, mencegah penyakit dan pembentukan status pembawa. Vaksin Salk, di sisi lain, terdiri dari virus mati yang diberikan melalui suntikan ke dalam kulit. Ini menginduksi perlindungan sistemik yang memadai tetapi umumnya tidak mencegah keadaan pembawa usus. Dengan demikian penerima vaksin Salk terlindungi dari penyakit tetapi masih bisa menularkan virus dan menginfeksi orang lain.

Mekanisme dan fungsi pengikatan antigen-antibodi adalah sama pada sistem imun sekretori seperti pada sistem imun sistemik; yaitu, pengikatan menetralkan atau mengopsonisasi antigen, mencegahnya merugikan

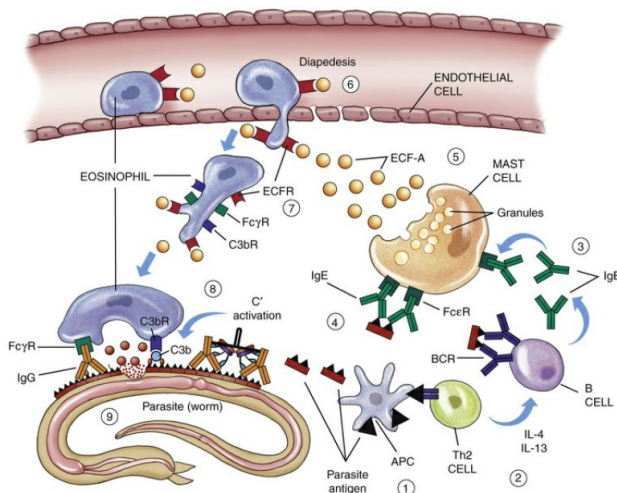
inang. Perbedaan utama antara kedua sistem tersebut meliputi (1) urutan penggunaan—respons imun sekretorik dimasukkan sebagai bagian dari pertahanan lini pertama tubuh, sedangkan respons sistemik adalah pertahanan terakhir tubuh untuk mencegah penyebaran infeksi ke organ dalam; (2) limfosit dari setiap sistem mengikuti jalur migrasi yang berbeda dan melewati jaringan limfoid sekunder yang berbeda; dan (3) respons sekretorik terjadi secara lokal dan eksternal (dalam sekret tubuh), sedangkan respons sistemik terjadi secara sistemik dan internal (dalam darah dan jaringan).

IgE

IgE adalah kelas antibodi khusus yang dirancang untuk membantu melindungi individu dari infeksi cacing parasit besar (cacing). Namun, ketika IgE diproduksi melawan antigen lingkungan yang relatif tidak berbahaya, itu juga merupakan penyebab utama alergi umum (misalnya, demam, alergi debu, sengatan lebah).

Parasit multiseluler besar biasanya menyerang jaringan mukosa (Gbr. 25). Menanggapi antigen parasit, berbagai kelas antibodi yang berbeda diproduksi dengan banyak sel B yang beralih kelas menjadi sel plasma yang mensekresi IgE di bawah arahan sel Th2 yang terutama memproduksi IL-4 dan IL-13. IgG, IgM, dan IgA mengikat

permukaan parasit, mengaktifkan komplemen, menghasilkan faktor kemotaktik untuk neutrofil dan makrofag, dan berfungsi sebagai opsonin untuk sel fagositik tersebut. Masuknya neutrofil dan makrofag secara progresif mengarah pada pengembangan respons granulomatosa di sekitar parasit. Unik untuk infeksi parasit, eosinofil adalah sel utama dalam granuloma dan satu-satunya sel yang dapat secara memadai merusak parasit karena kandungan khusus butirannya: protein dasar utama (mengikat proteoglikan heparin sulfat), protein kationik eosinofil (anggota dari keluarga RNase A), eosinofil peroksidase, dan neurotoksin eosinofil. Masuknya eosinofil dihasilkan dari degranulasi sel mast yang dipicu oleh IgE.



GAMBAR 25 Fungsi IgE. Antigen terlarut dari infeksi parasit diproses oleh antigen-presenting cell (*APCs*) lokal dan dipresentasikan ke sel Th2 (1), yang merespons dengan memproduksi sitokin yang mendukung pertukaran kelas untuk produksi IgE (2). Sel B mengikat antigen parasit terlarut, dan beberapa beralih untuk memproduksi IgG, sedangkan yang lain beralih ke IgE. IgE yang disekresikan berikatan dengan reseptor spesifik IgE (*FcεR*) pada permukaan sel mast (3). Tambahan antigen parasit larut kompleks IgE-*FcεR* pada permukaan sel mast (4), menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan banyak produk proinflamasi, termasuk faktor kemotaksis eosinofil anafilaksis (*ECF-A*) (5). Eosinofil memiliki reseptor untuk *ECF-A* (*ECFR*) dan dirangsang untuk meningkatkan perlekatan pada dinding pembuluh darah dan memulai diapedesis (6) dan invasi ke jaringan sekitarnya. Eosinofil juga merespon dengan meningkatkan densitas reseptor permukaan untuk IgG (*FcγR*) dan komponen komplemen C3b (*C3bR*) (7). IgG sebelumnya telah melekat pada antigen pada permukaan parasit dan mengaktifkan kaskade komplemen (*aktivasi C'*) dalam upaya yang gagal untuk merusak parasit. Eosinofil menempel pada permukaan parasit melalui reseptor Fc dan C3b (8). Setelah terikat pada parasit, eosinofil melepaskan enzim lisosomnya ke parasit, merusak membran luarnya (9). *Th2*, sel T-helper Tipe 2.

Sel mast dalam jaringan memiliki reseptor Fc afinitas yang sangat tinggi untuk IgE. Antibodi IgE terhadap antigen parasit dengan cepat terikat pada permukaan sel mast. Molekul parasit terlarut dengan beberapa determinan antigenik berdifusi ke sel mast tetangga dan mengikat beberapa reseptor IgE-Fc dan memulai degranulasi sel mast. Faktor kemotaksis eosinofil anafilaksis (ECF-A) dilepaskan dari granula sel mast dan menarik eosinofil ke tempat infeksi, serta mengatur reseptor permukaan untuk IgG dan komponen pelengkap C3b. Perlekatan eosinofil pada parasit melalui opsonin ini menghasilkan degranulasi, melepaskan berbagai protein yang sangat toksik pada antarmuka eosinofil/parasit. Ini dapat menyebabkan kerusakan yang luas dan mematikan pada parasit jika jumlah eosinofil yang cukup terlibat.

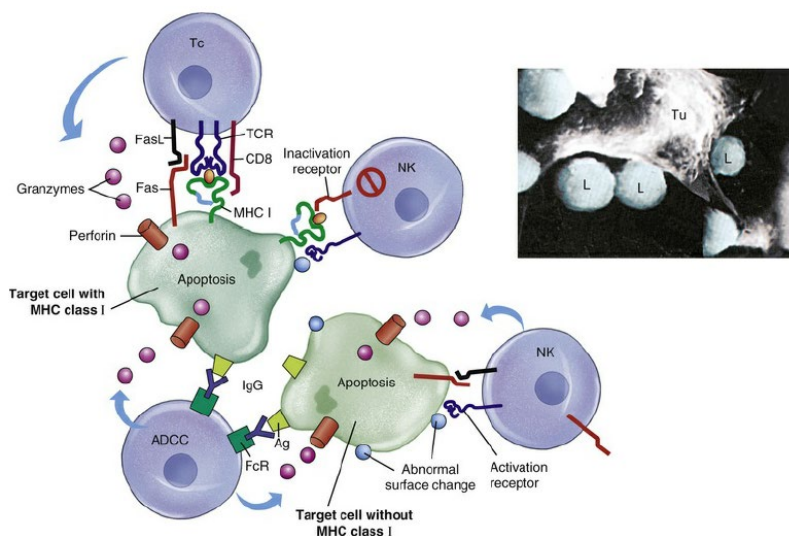
Fungsi Limfosit T

Membunuh Sel Abnormal

Limfosit T-Sitotoksik

Limfosit T-sitotoksik (sel Tc) bertanggung jawab atas penghancuran sel tumor atau sel yang terinfeksi virus yang dimediasi sel. Dengan cara yang mirip dengan pengenalan antar sel selama proses seleksi klon, sel Tc harus langsung menempel pada sel target melalui

pengenalan TCR/CD8 antigen yang disajikan oleh molekul kelas I MHC (Gbr. 26). Karena distribusi seluler molekul MHC kelas I yang luas, sel Tc dapat mengenali antigen pada permukaan hampir semua jenis sel yang telah terinfeksi oleh virus atau telah menjadi kanker. Tidak seperti seleksi klonal, peran sinyal kostimulatori melalui molekul adhesi dan sitokin kurang penting di sini.



GAMBAR 26 Mekanisme Pembunuhan Sel. Beberapa sel memiliki kapasitas untuk membunuh sel target abnormal (misalnya, terinfeksi virus, kanker). Sel T-sitotoksik (Tc) mengenali antigen endogen yang disajikan oleh molekul utama kompleks histokompatibilitas (MHC) kelas I (sel di kiri atas). Interaksi interseluler ditingkatkan

melalui berbagai kostimulatori molekul adhesi (tidak ditampilkan). Sel Tc memobilisasi beberapa mekanisme pembunuhan yang menginduksi apoptosis sel target, termasuk sekresi perforin yang menciptakan pori-pori untuk masuknya granzim ke dalam sel target dan stimulasi molekul Fas pada permukaan sel target oleh ligan Fas (*FasL*) pada sel Tc. Sel pembunuh alami (*NK*) (*sel di sebelah kanan*) menggunakan mekanisme yang sama untuk membunuh sel target melalui aktivasi reseptor yang mengenali “perubahan permukaan yang tidak normal.” Sel NK secara khusus membunuh target yang memiliki ekspresi molekul MHC kelas I permukaan yang diatur ke bawah. Target yang mengekspresikan molekul MHC kelas I menonaktifkan sel NK melalui berbagai reseptor inaktivasi (*sel di kanan atas*). Beberapa sel, termasuk makrofag dan sel NK, dapat membunuh bergantung pada antibodi sitotoksitas yang dimediasi sel (*ADCC*). Antibodi IgG berikatan dengan antigen asing pada sel target. Sel yang terlibat dalam ADCC (*sel di kiri bawah*) mengikat IgG melalui reseptor Fc (*FcRs*) dan memulai pembunuhan. Sisipan elektron adalah pemindaian pandangan mikroskopis sel Tc (*L*) yang menyerang sel tumor jauh lebih besar (*Tu*). (Insert from Abbas A, Lichtman A: *Cellular and molecular immunology*, ed 5, Philadelphia, 2003, Saunders.)

Setelah menempel pada sel target, pembunuhan dapat terjadi melalui setidaknya dua mekanisme berbeda yang menginduksi apoptosis: melalui aksi perforin dan granzim atau melalui interaksi reseptor langsung. Perforin dan granzim terkandung dalam butiran lisosom sel Tc, yang dilepaskan ke permukaan sel target. Perforin bekerja dengan cara yang mirip dengan C9 dari kaskade komplemen dan menembus, berpolimerisasi, dan membentuk pori-pori di membran plasma sel target. Granzim memasuki sel target melalui pori-pori berlapis perforin dan mengaktifkan enzim seluler (caspases) yang memulai apoptosis dan kematian target. Selain itu, apoptosis sel target dapat diinduksi secara langsung melalui stimulasi reseptor spesifik pada permukaan sel. Misalnya, sel Tc mengekspresikan molekul permukaan yang disebut *ligan Fas*, yang sangat mirip dengan TNF- α dan bereaksi dengan protein yang disebut *Fas* (CD95) pada permukaan sel target. Aktivasi Fas memberi sinyal pada sel target untuk menjalani apoptosis.

Sel Lain Yang Membunuh Sel Abnormal

Berbagai sel lain membunuh target dengan cara yang mirip dengan limfosit Tc. Yang menonjol di antara sel-sel ini adalah sel pembunuh alami (NK). Sel NK adalah

kelompok khusus sel limfoid yang mirip dengan sel Tc. Sel NK tidak dipilih dalam timus dan tidak memiliki reseptor spesifik antigen. Sebaliknya, mereka mengekspresikan berbagai reseptor aktivasi permukaan sel (mirip dengan reseptor pengenalan pola, lihat Bab 7) yang mengidentifikasi perubahan protein pada permukaan sel yang terinfeksi virus atau yang telah menjadi kanker. Setelah perlekatan, sel NK membunuh targetnya dengan cara yang mirip dengan sel Tc. Sel NK juga memiliki reseptor untuk MHC kelas I. Namun, sel NK kekurangan CD8 sehingga mengikat molekul MHC kelas I menghasilkan sinyal inaktivasi pada sel NK.

Sel NK melengkapi spesifisitas sel target sel Tc; Sel Tc membunuh target yang mengekspresikan MHC kelas I, dan sel NK membunuh target yang tidak mengekspresikan MHC kelas I (lihat Gambar 8.26). Dalam beberapa kasus, sel yang terinfeksi virus atau kanker akan “melindungi” dirinya sendiri dengan menurunkan ekspresi molekul MHC kelas I. Tanpa molekul MHC kelas I permukaan, sel menjadi resisten terhadap pengenalan dan pembunuhan sel Tc. Namun, penekanan MHC kelas I menghasilkan kerentanan terhadap sel NK. Dengan demikian sel Tc membunuh sel abnormal yang terus mengekspresikan MHC kelas I,

sedangkan sel NK membunuh sel abnormal yang telah menekan ekspresi MHC kelas I.

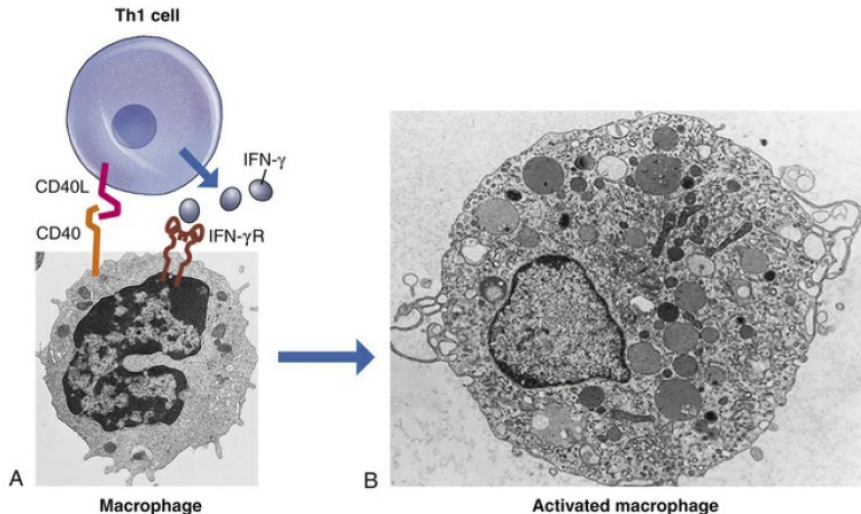
Sel NK, serta beberapa makrofag, secara khusus dapat membunuh target melalui penggunaan antibodi. Sel NK mengekspresikan reseptor Fc untuk IgG (CD16, penanda untuk sel NK). Jika antigen pada sel terinfeksi virus atau sel kanker mengikat IgG, sel NK dapat menempel melalui reseptor Fc dan mengaktifkan mekanisme pembunuhan normalnya. Ini disebut sebagai **sitotoksitas yang dimediasi sel yang bergantung pada antibodi (ADCC)** (lihat Gambar 26).

Populasi lain dari sel mirip NK telah diidentifikasi, sel NK-T. Sel NK-T diproduksi di timus dan lebih mirip sel Tc. Namun, mereka mengekspresikan TCR yang memiliki variabilitas yang sangat terbatas dan mengenali antigen yang disajikan oleh CD1.

Sel T yang Mengaktifkan Makrofag

Sel Th1, Th2, dan Th17 menghasilkan sitokin yang memperkuat peradangan. Sel Th1 mensekresi sitokin yang mengaktifkan makrofag M1 untuk meningkatkan fagositosis dan pembunuhan mikroba. Sitokin sel Th1 yang paling penting untuk aktivasi makrofag M1 adalah interferon- γ (IFN- γ). Aktivasi makrofag yang diinduksi IFN- γ juga dicapai oleh sel NK dan sel Tc CD8+. Sinyal

tambahan (misalnya, faktor penghambat migrasi makrofag kemokin CXC) mempertahankan makrofag di tempat inflamasi dan meningkatkan adhesi antar sel antara sel Th1 (CD40L) dan makrofag (CD40). Sel Th2 mensekresi sitokin (misalnya, IL-4, IL-13) yang mengaktifkan makrofag M2 untuk penyembuhan dan perbaikan jaringan yang rusak. Sel Th17 mengeluarkan satu set sitokin (misalnya, IL-17, IL-21, IL-22) yang merekrut sel fagosit, terutama neutrofil dan makrofag, ke tempat peradangan. Sitokin sel Th17 juga dapat mengaktifkan sel, terutama sel epitel, untuk menghasilkan protein antimikroba dalam pertahanan melawan bakteri dan jamur patogen tertentu. Sitokin IL-17 menginduksi kemokin sel epitel dan infiltrasi neutrofil, dan IL-22 mempengaruhi produksi protein antimikroba oleh sel epitel. Jadi sel Th17 mengontrol banyak aspek peradangan, termasuk peradangan kronis.



GAMBAR 27 Aktivasi Makrofag oleh Sel T. Sebuah populasi sel T yang membantu respon imun dan inflamasi (sel T-helper atau sel Th1) menghasilkan sitokin yang mengaktifkan makrofag. Aktivasi makrofag yang optimal juga memerlukan kontak yang erat antar sel, yang dimediasi oleh berbagai molekul adhesi yang diekspresikan pada permukaan setiap sel (CD40L dan CD40 ditampilkan di sini). *CD40L*, ligan CD40; *IFN-γ*, interferon gamma; *IFN-γR*, reseptor untuk interferon-gamma. (Micrograph in A courtesy Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego. B from Fawcett DW: *Bloom and Fawcett: a books of histology*, ed 12, New York, 1994, Chapman & Hall. Dengan izin yang baik dari Springer Science and Business Media.)

Limfosit T-Regulatory

Sel T-regulator (Treg) adalah kelompok beragam sel T yang mengontrol respons imun, biasanya menekan respons dan mempertahankan toleransi terhadap antigen-diri. Proses ini terjadi pada organ limfoid sekunder dan jaringan lain; oleh karena itu disebut sebagai *toleransi perifer*, berbeda dengan proses toleransi sentral yang dijelaskan sebelumnya. Populasi sel Treg yang berdiferensiasi dari populasi sel Th ini mengekspresikan CD4 dan mengikat antigen yang disajikan oleh molekul MHC kelas II (lihat Gambar 16). Tidak seperti sel Th lainnya, bagaimanapun, sel Treg secara konsisten mengekspresikan tingkat CD25 yang tinggi (rantai dari reseptor IL-2) dan sering disebut sel CD4⁺, CD25⁺ Treg. Diferensiasi dari sel prekursor Th dikendalikan terutama oleh TGF- β dan IL-2. Sel Treg menghasilkan tingkat yang sangat tinggi dari sitokin imunosupresif TGF- levels dan IL-10, yang umumnya menurunkan aktivitas Th1 dan Th2 dengan menekan pengenalan antigen dan proliferasi sel Th.

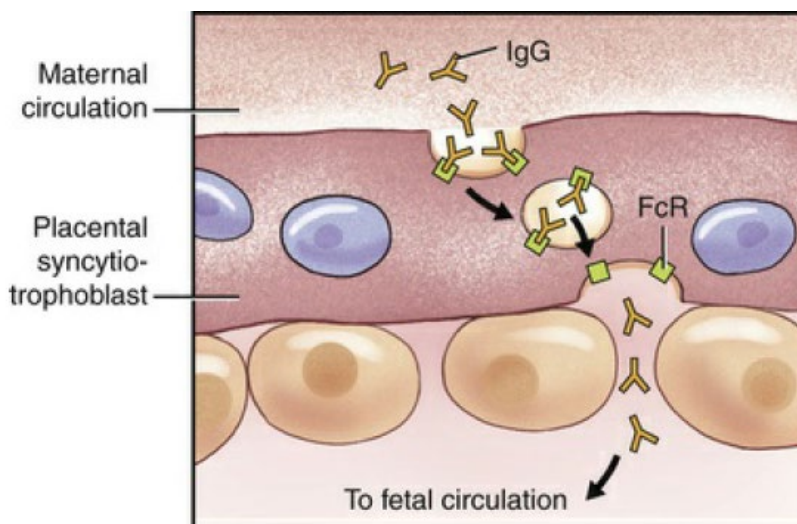
Sel B-regulator (Breg) berisi populasi sel B yang berfungsi dengan cara yang mirip dengan sel Treg. Sel Breg mengontrol toleransi perifer melalui produksi sitokin imunosupresif (IL-10, IL-35, TGF- β) yang menekan proliferasi sel Th autoreaktif.

Fungsi Kekebalan Janin dan Neonatal

Bayi manusia normal secara imunologis belum matang saat lahir. Meskipun kemampuan imunologi yang diperantarai sel mulai berkembang pada awal kehamilan dan mungkin sepenuhnya berfungsi saat lahir, aktivitas fagositosis, produksi antibodi, dan aktivitas komplemen jelas kurang. Pada trimester terakhir, janin tampaknya mampu menghasilkan respons imun primer (hampir seluruhnya IgM) terhadap infeksi in utero (misalnya, cytomegalovirus, virus rubella, dan *Toxoplasma gondii*) tetapi tidak mampu menghasilkan respons IgG yang signifikan. Meskipun beberapa IgA dapat dideteksi, kapasitas untuk memproduksi IgA belum berkembang.

Untuk melindungi anak dari agen infeksius baik di dalam rahim maupun selama beberapa bulan pertama pascakelahiran, sistem transpor aktif memfasilitasi perjalanan antibodi ibu ke dalam sirkulasi janin (Gbr. 8.28). Di dalam plasenta, darah ibu dan janin dipisahkan oleh selapis sel multinukleat khusus yang disebut *sinsitiotrofoblas*. Imunoglobulin terlalu besar untuk berdifusi melintasi lapisan sel ini sehingga sel trofoblas secara aktif mengangkut imunoglobulin dari sirkulasi ibu ke janin. Transpor aktif IgG ibu dimediasi oleh reseptor permukaan yang spesifik untuk bagian Fc dari IgG bebas tetapi tidak untuk IgM, IgE, atau IgA.

Transpor aktif terkadang menghasilkan lebih tinggi **titer antibodi yang** dalam darah tali pusat daripada di darah ibu.

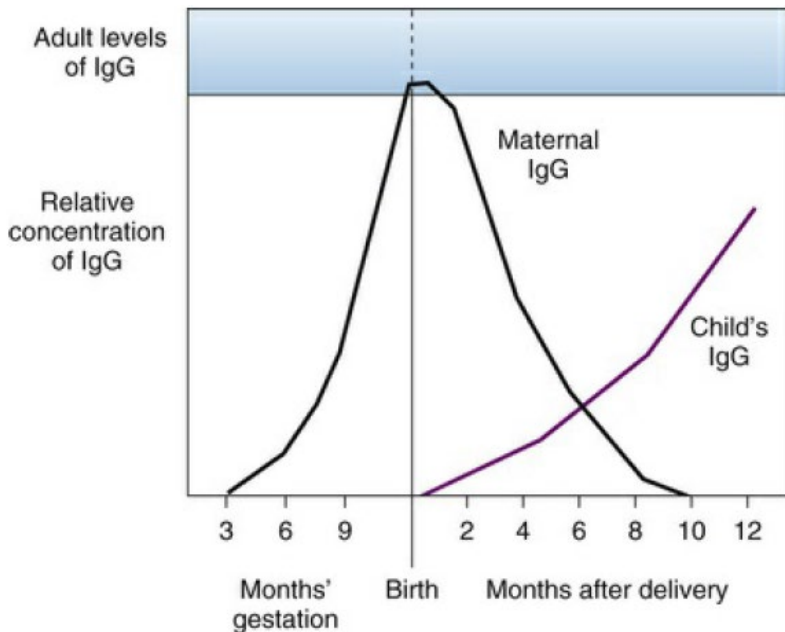


GAMBAR 28 Transpor IgG Melewati Sinsitiotrofoblas.

Plasenta manusia ditutupi dengan sel berinti khusus, sinsitiotrofoblas. Transportasi IgG ibu melintasi sinsitiotrofoblas dan ke dalam sirkulasi janin merupakan proses aktif. IgG ibu berikatan dengan reseptor Fc pada permukaan sinsitiotrofoblas dan diinternalisasi oleh proses endositosis. Reseptor pada sinsitiotrofoblas spesifik untuk bagian Fc dari IgG dan tidak mengikat kelas imunoglobulin lainnya. Interaksi IgG dengan reseptor Fc melindungi antibodi dari pencernaan lisosom selama pengangkutan vakuola melintasi sel

(yaitu, transcytosis). Di sisi janin dari sinsitiotrofoblas, IgG dilepaskan melalui eksositosis.

Saat lahir, kadar IgG total di tali pusat mendekati kadar dewasa (Gbr. 29). Ketika sumber antibodi ibu terputus saat lahir, titer antibodi pada bayi baru lahir mulai turun saat antibodi ibu dikatabolisme. Jadi titer antibodi turun dengan cepat saat produksi IgG neonatus mulai meningkat. Laju katabolisme biasanya lebih cepat daripada laju produksi sehingga kadar imunoglobulin total mencapai minimal pada 5 sampai 6 bulan pada anak normal, kadang-kadang menyebabkan hipogammaglobulinemia sementara (jumlah imunoglobulin yang bersirkulasi tidak mencukupi). Banyak bayi normal mengalami infeksi saluran pernapasan ringan berulang pada usia ini.



GAMBAR 29 Kadar Antibodi dalam Darah Tali Pusat dan Sirkulasi Neonatus. Pada awal kehamilan, IgG ibu mulai melintasi plasenta dan memasuki sirkulasi janin. Saat lahir, sirkulasi janin mungkin mengandung kadar IgG yang hampir dewasa, yang hampir seluruhnya berasal dari ibu. Sistem kekebalan janin memiliki kapasitas untuk menghasilkan IgM dan sejumlah kecil IgA sebelum lahir (tidak ditampilkan). Setelah melahirkan, IgG ibu dikatabolisme dengan cepat dan produksi IgG neonatus meningkat.

Penuaan dan Fungsi Kekebalan

Fungsi kekebalan menurun seiring bertambahnya usia sebagai akibat dari perubahan fungsi limfosit dan populasi limfosit relatif. Individu yang lebih tua dari 60 tahun umumnya menunjukkan penurunan aktivitas sel T seperti yang ditunjukkan oleh tes laboratorium fungsi sel T, serta pengurangan in vivo dalam respons yang dimediasi sel terhadap infeksi. Timus, tempat sel T memulai perkembangannya, mencapai ukuran maksimumnya pada kematangan seksual dan kemudian mengalami involusi sampai timus hanya 15% dari ukuran maksimumnya pada usia paruh baya. Penurunan aktivitas timus disertai dengan penurunan produksi hormon timus, dan kapasitas untuk memediasi diferensiasi sel T menurun dengan atrofi ini. Meskipun jumlah total sel T yang bersirkulasi tidak berkurang seiring bertambahnya usia, ada pergeseran populasi subtype sel T.

Fungsi sel B juga berubah seiring bertambahnya usia seperti yang ditunjukkan oleh penurunan produksi antibodi spesifik sebagai respons terhadap tantangan antigenik, dengan peningkatan seiring dengan peningkatan kompleks imun yang bersirkulasi dan dalam autoantibodi yang bersirkulasi (antibodi terhadap

antigen diri). Penurunan jumlah sel B memori yang bersirkulasi juga diamati.

Ringkasan

Karakteristik Umum Imunitas Adaptif

1. Garis pertahanan ketiga adalah imunitas adaptif, sering disebut respon imun. Ini terdiri dari limfosit dan protein serum yang disebut antibodi. Respon imun adaptif berkembang lebih lambat daripada inflamasi dan sangat spesifik sebagai respons terhadap agen infeksi tertentu.
2. Dibandingkan dengan respon inflamasi bawaan, respon imun adaptif lebih lambat, spesifik (bukan nonspesifik atau umum), dan memiliki “memori” yang membuatnya bertahan lebih lama.
3. Respon imun adaptif paling sering diprakarsai oleh sel-sel sistem bawaan. Sel-sel ini memproses dan menyajikan bagian dari patogen yang menyerang (yaitu, antigen) ke limfosit di jaringan limfoid perifer.
4. Respon imun adaptif dimediasi oleh dua jenis limfosit yang berbeda—limfosit B dan limfosit T. Masing-masing memiliki fungsi yang berbeda. Sel

B bertanggung jawab atas imunitas humoral yang dimediasi oleh antibodi yang bersirkulasi, sedangkan sel T bertanggung jawab atas imunitas yang diperantarai sel, di mana mereka membunuh target secara langsung atau merangsang aktivitas leukosit lain.

5. Baik sel T maupun sel B diprogram untuk mengenali hanya satu antigen spesifik sebelum bertemu dengan antigen tersebut. Sel B dan T memiliki keragaman reseptor antigen yang luas yang mampu mengenali antigen yang berbeda. Proses ini disebut keragaman klon. Seleksi klon dimulai dengan pajanan antigen asing yang biasanya berhubungan dengan infeksi.
6. Sebagian besar antigen perlu diproses (pemrosesan antigen) oleh sel fagosit, terutama sel dendritik. Sel-sel ini juga menyajikan antigen yang diproses pada permukaannya dan menyajikan (presentasi antigen) antigen ke limfosit. Sel penyaji antigen (APC) ini menentukan seleksi klonal yang melibatkan APC dan subset sel B dan T. Sel B berkembang menjadi sel plasma dan menjadi pabrik untuk produksi antibodi.

7. Sel T berkembang menjadi himpunan bagian yang mengidentifikasi dan membunuh sel target (T-cytotoxic [sel Tc]), mengatur respon imun (T-helper cell [Th cell]), atau menekan atau membatasi respon imun (T regulator [Sel Treg]). Baik sel B dan T juga berdiferensiasi menjadi sel memori yang berumur panjang.
8. Antibodi dan sel T keduanya melindungi terhadap infeksi. Antibodi terutama bertanggung jawab untuk perlindungan terhadap banyak bakteri dan virus. Lengan respon imun ini disebut respon imun humoral, atau imunitas humoral.
9. Sel T efektor ditemukan dalam darah dan jaringan serta organ dan bertahan melawan patogen intraseluler (misalnya, beberapa virus) dan sel kanker. Lengan respons imun ini disebut respons imun seluler, atau imunitas seluler.
10. Kekebalan aktif (kekebalan didapat aktif) dihasilkan oleh individu baik setelah paparan alami terhadap antigen atau setelah imunisasi, sedangkan kekebalan pasif (kekebalan didapat pasif) tidak melibatkan respon imun pejamu sama sekali. Sebaliknya, kekebalan pasif terjadi

ketika antibodi atau limfosit T yang terbentuk sebelumnya ditransfer dari donor ke penerima.

11. Kekebalan pasif dapat terjadi secara alami, seperti dalam perjalanan antibodi ibu melintasi plasenta ke janin, atau secara artifisial, seperti di klinik yang menggunakan imunoterapi untuk penyakit tertentu.

Pengenalan dan Respon

1. Antigen adalah molekul yang dapat bereaksi dengan komponen sistem imun adaptif, termasuk antibodi dan reseptor permukaan limfosit. Imunogen adalah antigen yang dapat menginisiasi respon imun adaptif. Untuk menjadi imunogenik, antigen harus dari jenis, ukuran, dan kompleksitas yang benar dan hadir dalam jumlah yang cukup. Hapten adalah antigen dengan berat molekul kecil yang tidak imunogenik.
2. Baik limfosit B dan T mengikat antigen melalui kompleks reseptor serumpun pada permukaannya. Kompleks reseptor ini (yaitu, kompleks BCR dan TCR, masing-masing) bekerja bersama dengan protein aksesori untuk menghasilkan aktivasi limfosit.

3. Molekul pengikat antigen dari BCR adalah antibodi. Antibodi terdiri dari empat rantai polipeptida—dua rantai berat identik dan dua rantai ringan identik—yang disatukan oleh ikatan disulfida. Setiap rantai berat memiliki wilayah variabel dan wilayah konstan yang besar. Setiap rantai ringan memiliki daerah variabel dan daerah konstan pendek. Kelas antibodi ditentukan oleh daerah konstan mana yang membentuk rantai beratnya, memberikan setiap kelas struktur molekul yang sedikit berbeda. Kelas termasuk IgG (paling umum), IgA (kebanyakan dalam sekresi), IgE (paling jarang), IgD, dan IgM (immunoglobulin pertama dan terbesar yang diproduksi). Bagian antibodi yang mengikat antigen disebut Fab, dan bagian yang bereaksi dengan sel dan molekul sistem bawaan disebut Fc. Antigen berikatan dengan daerah hipervariabel (daerah penentu komplementer, atau CDR) dari rantai berat dan rantai ringan.
4. Agar sebagian besar antigen memperoleh respons imun, antigen harus disajikan ke limfosit oleh molekul pada permukaan sel penyaji antigen. Antigen protein endogen disajikan oleh molekul MHC kelas I. Antigen protein eksogen disajikan

oleh molekul MHC kelas II. Antigen lipid disajikan oleh CD1.

5. MHC adalah sekelompok gen yang ditemukan pada kromosom manusia 6. Produk dari gen ini juga disebut *antigen HLA*. Gen MHC sangat polimorfik, memiliki banyak kemungkinan alel yang berbeda. Seorang individu hanya akan membawa dua alel di setiap lokus, satu dari setiap orang tua. Kombinasi alel tertentu yang dibawa individu menentukan haplotipe MHC mereka.
6. Agar respon imun berkembang, berbagai sel harus berinteraksi melalui molekul adhesi permukaan.
7. Selama interaksinya, sel harus berkomunikasi satu sama lain melalui sitokin terlarut. Sebagai tambahan terhadap peran mereka dalam respon imun bawaan, sitokin memiliki fungsi multipel pada respon imun adaptif termasuk regulasi positif maupun negatif maturasi sel B dan sel T. Umumnya, ini merupakan kombinasi yang tepat dari pengaruh sitokin yang diberikan pada sel yang akhirnya menentukan respon sel.

Pembentukan Diversitas Klonal

1. Pembentukan diversitas klonal terjadi pada organ limfoid primer (timus untuk sel T, sumsum tulang untuk sel B) di janin
2. Populasi sel T dan sel B pada individu memiliki kemampuan kolektif untuk merespon pada antigen virtual manapun. Kemampuan ini merupakan hasil dari pengaturan ulang genetik dari beberapa gen untuk membentuk regio bervariasi untuk TCR dan BCR. Pengaturan ulang gen *V dan J* menghasilkan regio bervariasi dari rantai alfa TCR dan rantai ringan BCR, dan pengaturan ulang gen *V, D, dan J* menghasilkan variasi regio dari rantai beta TCR dan rantai berat BCR.
3. Diferensiasi sel B dan sel T pada organ limfoid primer menghasilkan ekspresi beberapa karakteristik penanda permukaan, seperti CD4 pada sel T helper, CD8 pada sel T sitotoksik, dan CD21 dan CD40 pada sel B.
4. Selama pembentukan diversitas klonal, sel B dan sel T yang memproduksi reseptor melawan antigen diri sendiri dibuang oleh proses toleransi sentral.

5. Sel meninggalkan organ limfoid primer merupakan sel imunokompeten (mampu bereaksi terhadap antigen) dan memasuki sirkulasi organ limfoid sekunder.

Induksi Respon Imun: Seleksi Klonal

1. Seleksi klonal adalah proses dimana antigen memilih limfosit dengan TCR atau BCR komplemen dan menginduksi respon imun dengan produksi antibodi spesifik atau sel T sitotoksik, atau keduanya.
2. Untuk aktivasi limfosit, kebanyakan antigen harus diproses dan dipresentasikan oleh APC dalam konteks molekul yang sesuai, baik itu MHC kelas I, MHC kelas II, atau molekul CD1.
3. Banyak respon imun memerlukan sel T-helper. Prekursor sel Th berinteraksi dengan APC melalui kompleks TCR-CD4, suatu variasi molekul adhesi, dan sitokin, terutama IL-1, dan berkembang menjadi baik itu subset Th1 atau Th2. Sel Th1 bertanggung jawab dalam membantu aktivasi makrofag dan sel T

sitotoksik, dimana sel Th2 bertanggung jawab dalam membantu sel B.

4. Sel sel Th lain, sel Th17, menyediakan bantuan dalam berkembangnya inflamasi, terutama atraksi neutrofil dan makrofag dan induksi kemokin dan protein antimikroba yang diproduksi oleh sel epitel.
5. Aktivasi sel B dihasilkan dari pengenalan antigen terlarut oleh BCR, diproses oleh antigen, dan presentasi oleh antigen MHC kelas II ke sel Th2. Interaksi antara sel B dan sel Th2 melalui molekul adhesi (misal CD40 dan CD40L) juga diperlukan. Bergantung pada kombinasi tertentu dari sitokin yang diproduksi oleh sel Th2, sel B dapat mengalami pertukaran kelas dari pembuatan antibodi IgM menjadi pembuatan dan sekresi baik itu IgA, IgG, atau IgE.
6. Respon imun humoral dibagi menjadi 2 fase, primer dan sekunder. Mereka berbeda dalam jumlah relatif IgG yang diproduksi—respon sekunder memiliki proporsi yang lebih tinggi dari IgG relatif terhadap IgM. Kedua respon juga berbeda dalam kecepatan dimana masing-masing terjadi setelah tantangan antigen—respon sekunder menjadi lebih cepat

dibandingkan respon primer karena keberadaan sel memori di fase sekunder.

7. Sel B menjadi teraktivasi dari pengenalan antigen tertentu untuk proliferasi dan diferensiasi baik itu menjadi sel plasma yang berfungsi sebagai pabrik untuk sintesis sejumlah besar antibodi yang spesifik untuk pengenalan antigen atau menjadi sel B.
8. Aktivasi sel T dihasilkan dari pengenalan TCR dan CD8 akan antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas I. Molekul adhesi interseluler yang sesuai dan sitokin, seperti IL-2 dari sel Th1, juga penting untuk diferensiasi yang efisien. Sel T menjadi limfosit T sitotoksik (CTLs) atau sel T memori.
9. Superantigen adalah molekul yang diproduksi oleh agen infeksius yang dapat berikatan ke TCR dari sel Th diluar sisi ikatan antigen normal dan ke MHC kelas II pada APC, menghasilkan aktivasi sejumlah besar sel Th dan produksi berlebih dari sitokin proinflamasi yang bisa menyebabkan syok dan kematian dari pasien. Contoh dari antigen ini, disebut *superantigen*, meliputi toksin bakteri yang dapat menyebabkan sindrom syok toksik dan keracunan makanan.

Mekanisme Efektor

1. Antibodi yang diproduksi oleh sel B memengaruhi antigen melalui beberapa mekanisme berbeda yang dapat dikategorikan sebagai langsung ataupun tidak langsung. Mekanisme langsung dimediasi oleh bagian ikatan antigen dari antibodi (bagian Fab yang mengandung area variabel). Ikatan ini menghasilkan netralisasi aktivitas biologis dari antigen yang mungkin pembuangan antigen oleh presipitasi atau aglutinasi. Mekanisme tidak langsung bergantung pada Fab dan bagian bukan ikatan antigen dari antibodi (bagian Fc yang mengandung area konstan), yang berinteraksi dengan komponen imunitas bawaan.
2. Antibodi dari sistem imun sistemik berfungsi di sepanjang tubuh, dimana antibodi dari sistem imun sekretori (mukosa)—terutama imunoglobulin dari kelas IgA—berkaitan dengan sekresi oleh tubuh dan fungsi untuk mencegah infeksi patogenik pada permukaan epitel.
3. Sel T sitotoksik (sel Tc) berhubungan secara langsung ke antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas I pada sel target (sel terinfeksi virus)

atau sel kanker) melalui TCR, CD8, dan variasi protein adhesi. Kontak ini menghasilkan pembunuhan target oleh apoptosis melalui pelepasan perforin dan granzim dan/atau stimulasi langsung dari reseptor apoptotik pada target (misal Fas).

4. Sel NK membunuh target dalam gaya yang mirip dengan sel Tc. Namun, sel NK mengenali sel target yang tidak mengekspresikan MHC kelas I.
5. Sel Th1, Th2, dan Th17 memproduksi sitokin yang mempercepat inflamasi. Sel Th1 mensekresikan sitokin yang mengaktifasi makrofag M1 untuk meningkatkan fagositosis dan pembunuhan mikroba. Sitokin sel Th1 yang paling penting untuk aktivasi makrofag M1 adalah interferon gamma. Sel Th2 mensekresikan sitokin (misal IL-4, IL-3) yang mengaktifasi makrofag M2 untuk pemulihan dan perbaikan jaringan rusak. Sel Th17 mensekresikan set sitokin (misal IL-17, IL-21, IL-22) yang merekrut sel fagositik, terutama neutrofil dan makrofag, ke sisi inflamasi.
6. Sel T regulatori (Treg) adalah kelompok sel T yang mengontrol respon imun, terutama supresi respon dan mempertahankan toleransi melawan

antigen diri sendiri. Proses ini terjadi di organ limfoid sekunder dan jaringan lain; oleh karena itu mengacu pada toleransi perifer.

7. Sel B regulatori (Breg) mengandung populasi sel B yang berfungsi dalam gaya yang mirip dengan sel Treg. Sel Breg mengontrol toleransi perifer melalui produksi sitokin immunosupresif (IL-10, IL-35, TGF- β) yang menekan proliferasi dari sel Th autoreaktif.

Fungsi Imun Fetal dan Neonatal

1. Neonatus manusia memiliki perkembangan respon imun yang buruk, terutama dalam produksi IgG. Fetus dan neonatus dilindungi dalam rahim dan selama bulan pertama setelah kelahiran oleh antibodi maternal yang secara aktif ditransportasikan melintasi plasenta.
2. Antibodi maternal dikatabolisme secara perlahan setelah kelahiran hingga mereka menghilang bersamaan pada usia sekitar 10 bulan. Saat lahir, total kadar IgG di umbilikus mendekati kadar orang dewasa. Neonatus mulai memproduksi IgG saat lahir, dan antibodi anak-anak mencapai kadar protektif setelah sekitar usia 6 bulan.

Penuaan dan Fungsi Imun

1. Aktivitas sel T kurang pada orang tua, dan pergeseran keseimbangan subset sel T diamati. Perubahan ini dapat menghasilkan peningkatan suseptibilitas terhadap infeksi.
2. Produksi antibodi terhadap antigen spesifik bersifat inferior, walaupun orang tua cenderung memiliki kadar autoantibodi sirkulasi yang meningkat.