

Peran *Antimicrobial peptide* (AMP) Pada Kusta

Fifa Argentina*, Rusmawardiana, Febrina Andarini

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Moh Hoesin,
Palembang, Indonesia
E-mail: fifaargentina@fk.unsri.ac.id

Abstrak

Antimicrobial peptides (AMP) berfungsi sebagai sistem pertahanan *innate* tubuh pada banyak organisme. *Antimicrobial peptide* ini memiliki peran dalam respon sistem imunitas dengan cara menjadi garis depan sistem pertahanan melawan infeksi. Ditemukan ada beberapa AMP pada manusia dan mamalia. Namun pada pembahasan makalah ini akan difokuskan pada cathelicidin (LL-37) dan human β -defensin-1 (HBD-1), HBD-2, HBD-3, yang merupakan AMP paling banyak pada manusia. Peran AMP penting terutama terhadap penyakit infeksi. Pada penelitian terbaru ditemukan berbagai peran AMP terhadap penyakit kusta. *Antimicrobial peptides* dapat juga mengaktifkan dan mengerahkan sel imun, sehingga mengakibatkan penghancuran mikroba dan/atau mengontrol inflamasi. *Antimicrobial peptide* berperan dalam membunuh mikobakteri pada lesi kusta dan sehingga dapat dihubungkan dengan bentuk klinis penyakit tersebut, namun mekanisme kerja AMP masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Kusta ditandai dengan spektrum klinis luas berdasarkan respon imunitas seluler host. Manifestasi klinis dan klasifikasi kusta berhubungan dengan tipe respon imun yang terjadi. Pola ekspresi dan regulasi AMP spesifik pada setiap tipe sel pada masing-masing organ. Telah banyak penelitian mengenai AMP pada berbagai kondisi kulit. Pada keadaan infeksi, sangat penting untuk mengaktifkan respon imun guna menarik sel imun lain dan juga mengontrol inflamasi.

Kata kunci: *Antimicrobial Peptides* (AMP), Sistem Imun, Kusta

Abstract

Antimicrobial peptides (AMP) work as innate defense system in many organism. Antimicrobial peptides have a role in the immune response system by becoming the front line of defense system against infection. There are several AMPs found in humans and mammals. But in the discussion, we will focus on cathelicidin (LL-37) and humans β -defensin-1 (HBD-1), HBD-2, HBD-3, which is the most abundance AMP in humans. The role of AMP is important for infectious diseases. In a recent study, various roles of AMP were found in leprosy. Antimicrobial peptides can also activate and enforce immune cells, thus preventing microbial destruction and / or controlling inflammation. Antimicrobial peptides have been shown to be successful in killing these mycobacteria in leprosy lesions, but still need further research. Leprosy is characterized by a broad clinical spectrum based on host cellular immunity. Clinical manifestations and classifications are related to the immune response that occurs. Specific patterns of expression and regulation of AMP. There have been many studies on AMP on various skin conditions. In conditions of infection, it is very important to activate the immune response to attract other immune cells and also regulate inflammation.

Keywords: Antimicrobial Peptides (AMP), Immune System, Leprosy

1. Pendahuluan

Mekanisme imunitas *host* untuk dapat segera mempertahankan diri disebut imunitas *innate*, antara lain termasuk pertahanan fisik seperti kulit dan epitel mukosa; faktor larut seperti komplemen, *antimicrobial peptide* (AMP), kemokin, dan sitokin, dan berbagai sel, termasuk monosit/makrofag, sel dendritik, sel natural killer (NK), juga leukosit polimorfonuklear (PMN). *Antimicrobial peptide* berfungsi sebagai mekanisme pertahanan *host* pada banyak organisme. Ada banyak AMP diidentifikasi dalam berbagai jaringan dan sekresi manusia.¹ *Antimicrobial peptides* merupakan struktur kaya sistein, kation, dan bersifat *amphipathic* (memiliki bagian yang bersifat hidrofilik maupun hidrofobik). Karena bersifat memiliki muatan positif dan *amphipathic*, protein ini dapat berinteraksi dengan fosfolipid asam pada rantai ganda lipid, sehingga merusak membran bakteri, jamur, parasit, dan virus. Protein dapat masuk ke dalam mikroba, sehingga dapat menimbulkan efek toksik lain, seperti inhibisi sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA), *ribonucleic acid* (RNA), atau protein lain, dan dapat mengaktifasi enzim antimikroba, sehingga menyebabkan kematian sel.²

Ditemukan beberapa AMP jaringan dan yang disekresi oleh manusia dan mamalia. *Antimicrobial peptides* yang terdapat pada sel kulit, termasuk *human β -defensin* (HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4), cathelicidins (LL-37), psoriasin, dan RNase 7, yang telah terbukti di produksi di keratinosit, dan dermcidin yang disekresi pada kelenjar keringat manusia. Namun pada makalah ini akan difokuskan pada cathelicidin (LL-37) dan *human β -defensin-1* (HBD-1), HBD-2, HBD-3, HBD-4 yang merupakan AMP manusia paling banyak.^{1,3}

Peran AMP penting terutama terhadap penyakit infeksi. Pada penelitian terbaru ditemukan berbagai peran AMP terhadap penyakit kusta. *Antimicrobial peptides* dapat juga mengaktifkan dan mengerahkan sel imun,

sehingga mengakibatkan penghancuran mikroba dan/atau mengontrol inflamasi. Karena AMP diproduksi oleh berbagai sel imun seperti netrofil dan makrofag, sehingga merupakan molekul pertama menghadapi infeksi antara lain pada infeksi *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*).⁴ *Antimicrobial peptide* terbukti berperan dalam membunuh mikobakteri tersebut pada lesi kusta dan sehingga dapat dihubungkan dengan bentuk klinis penyakit tersebut, namun mekanisme kerja AMP masih banyak memerlukan penelitian lebih lanjut.⁵

Kusta merupakan penyakit kronik yang timbul akibat infeksi *M. leprae*. Kusta ditandai dengan spektrum klinis luas berdasarkan respon imunitas seluler *host*. Manifestasi klinis dan klasifikasi kusta berhubungan dengan tipe respon imun yang terjadi. Penderita kusta tipe tuberkuloid menunjukkan adanya respon imunitas seluler yang dimediasi oleh Th1, berupa IFN- γ , IL-2 dan TNF α yang menunjukkan adanya respon hipersensitivitas tipe lambat terhadap antigen *M. leprae*. Sebaliknya kusta tipe lepromatosa dihubungkan dengan respon imun yang dimediasi oleh sel Th2, berupa IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10 yang tidak responsif terhadap antigen *M. leprae*, dominan sel T CD8+ serta tidak terbentuk granuloma. Terdapat pula kelompok kusta tipe borderline yang menunjukkan pola sistem imunitas diantara kedua kutub kusta.^{6,7}

Tujuan pembuatan makalah ini adalah untuk mempelajari kembali peran AMP pada imunitas dan penyakit infeksi, terutama perannya dalam penyakit kusta.

2. Pembahasan

Pada kulit, terdapat 2 jenis *antimicrobial peptide* (AMP) utama, yaitu cathelicidin dan defensin yang berpengaruh terhadap sistem imun manusia.

Cathelicidin. Cathelicidin merupakan peptida kation dengan variabel struktur antimikroba terletak di bagian C-terminal.

Manusia hanya memiliki satu gen cathelicidin.¹ Pada manusia satu gen cathelicidin ini terletak di kromosom 3 (*cyclic AMP/ CAMP*). *Cyclic AMP* mengkode prekursor protein yang tidak aktif, yang dikenal dengan prekursor cathelicidin, atau *human cationic antimicrobial peptide-18* (hCAP18) dengan total panjang asam amino 170.³ Prekursor protein hCAP18 manusia diproduksi oleh sel kulit, termasuk keratinosit, sel mast, neutrofil, dan sel kelenjar ekrin. Protease protein (contoh protease 3) akan memproses hCAP18 menjadi molekul efektor LL-37 (nama LL-37 diambil dari asam amino 37 AMP aktif yang dilepaskan protein C-terminal), yang memiliki peran penting dalam mekanisme pertahanan *host* karena memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, dan antivirus.^{1,3} Molekul LL-37 memiliki peran antibakteri luas terhadap Gram-negatif maupun Gram-positif. Molekul ini mampu menetralkan lipopolisakarida, dan memiliki efek antibakteri sinergis dengan defensin, dan merupakan agen kemotaktik netrofil, monosit, dan sel T menggunakan *formyl peptide receptor-like 1* (FPRL-1).⁸

Defensin. Defensin mengandung enam residu sistein sangat kuat yang membentuk rantai disulfida. Molekul ini berdasarkan ikatan gugusan rantai tersebut dibedakan menjadi α -defensin, β -defensin, dan e-defensin. Gen yang mengkode α - dan β -defensin dapat ditemukan pada kromosom 8, lokus p23. Sifat α -defensin sama seperti cathelicidin terhadap mikroba maupun perlindungan *host*. Seperti contoh, karena adanya bakteri maka defensin 1-3 dapat meningkatkan ekspresi *tumour necrosis factor* (TNF)- α dan IL-1 dalam monosit manusia.⁹ Terdapat empat β -defensin pada manusia yang paling diketahui, yaitu *human β -defensin-1* sampai -4 (HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4), yang

ditemukan pada berbagai tipe sel, termasuk sel epitel dan sel mononuklear dalam darah perifer.¹⁰ Molekul β -defensin merupakan AMP dengan kation kaya sistein dengan berat molekul rendah. β -defensin pertama manusia (HBD-1), diekspresikan di epidermis dan tidak diatur secara transkripsional oleh agen inflamatori.¹

Peran AMP pada kulit dan sistem imun. *Antimicrobial peptide* dapat ditemukan pada berbagai jaringan kulit (Tabel 1). Pola ekspresi dan regulasi AMP spesifik pada setiap tipe sel pada masing-masing organ. Telah banyak penelitian mengenai AMP pada berbagai kondisi kulit. Pada penelitian mengenai cathelicidin, diketahui LL-37 diinduksi pada keratinosit manusia pada penyakit psoriasis, lupus eritematosus, dan dermatitis kontak. Produksi cathelicidin berkurang pada keadaan dermatitis atopik. Pada penyakit kulit eritema toxicum neonatorum, produksi LL-37 meningkat, juga pada verruca vulgaris dan condyloma acuminata sebagai respon imun terhadap infeksi virus papilloma. Pada acne vulgaris produksi hBD 1 atau 2 meningkat, menunjukkan adanya keterlibatan AMP pada pathogenesis dan/atau resolusi penyakit acne. Pada kulit normal hBD tidak ada, namun produksinya meningkat pada keratinosit lesi pasien psoriasis, menunjukkan peran AMP pada kondisi kulit yang sedang inflamasi kronik.⁹

Antimicrobial peptides dapat juga mengaktifkan dan mengerahkan sel imun, sehingga mengakibatkan penghancuran mikroba dan/atau mengontrol inflamasi. Karena AMP diproduksi oleh berbagai sel imun seperti netrofil dan makrofag, sehingga merupakan molekul pertama menghadapi serangan mikroba. Pada keadaan infeksi,

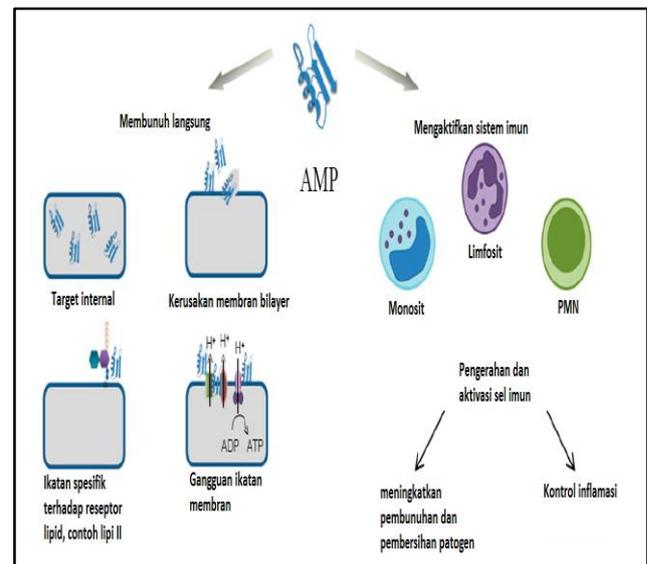
sangat penting untuk mengaktifkan respon imun guna menarik sel imun lain dan juga mengontrol inflamasi. Beberapa AMP dapat menghasilkan respon imun, contohnya: aktivasi, penarikan, dan diferensiasi sel darah putih; stimulasi proses angiogenesis; penurunan inflamasi dengan menurunkan ekspresi kemokin proinflamasi; dan mengontrol ekspresi kemokin dan oksigen reaktif/spesies nitrogen. Pada manusia, AMP seperti LL-37 dan HBD memiliki kemampuan untuk menarik (*chemoattract*) sel imun seperti sel mast, leukosit, dan sel dendritic (**Gambar 1**).⁴

Tabel 1. Distribusi jaringan dan fungsi AMP pada manusia.⁹

Peptida	Distribusi jaringan	Fungsi
Cathelicidin	Netrofil	Antimikrobal
LL-37/hCAP18	Sel mast Sel epitel (kulit, paru-paru, gastrointestinal, mukosa oral, urogenital) keringat Cairan mani	<i>Chemoattractant</i>
α -Defensin	Neutrofil Sel epitel (intestinal, genital, oral)	Antimikrobal Kemotaktik
β -Defensin hBD 1-4	Sel mononuklear darah perifer, monosit, makrofag alveolar, sel dendritik Sel epitel (kulit, oral, <i>mammary</i> , paru-paru, <i>urinary</i> , ektrin, okuli) Jantung dewasa, otot skeletal, plasenta, timus fetal Testis, antrum gaster, netrofil dalam kadar rendah, uterus, tiroid, paru-paru, ginjal.	Antimikrobal Kemotaktik Induksi pelepasan histamin

Antimicrobial peptides dapat berperan sebagai antimikrobal tunggal, atau kombinasi dengan antibiotik lain untuk mendapatkan efek sinergis, atau sebagai imunomodulator. Walaupun kemampuan AMP untuk melawan patogen lebih rentan mungkin tidak terlalu kuat jika dibandingkan dengan antibiotik

konvensional, namun salah satu keunggulan AMP adalah dapat membunuh bakteri yang resisten terhadap berbagai macam obat dengan konsentrasi yang sama. Jika dibandingkan dengan antibiotik konvensional, kemampuan membunuh bakteri oleh peptida sangat cepat dan dapat melibatkan beberapa target sel bakteri.¹¹



Gambar 1. Berbagai mekanisme aksi AMP. PMN: polymorphonuclear neutrophils; ADP: adenosine diphosphate; ATP: adenosine triphosphate.⁴

Peran AMP pada penyakit kusta. Sebagian besar target membran AMP pada vertebrata tidak memiliki interaksi spesifik terhadap reseptor. Bagian luar permukaan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif mengandung *teichoic* dan lipopolisakarida (LPS), masing-masing memberi muatan negatif pada permukaan sehingga menyebabkan hubungan elektrostatis dengan kationik AMP.⁴

Sebagian besar membran aktif AMP bersifat amphipathic, yang artinya memiliki permukaan kationik dan hidrofobik. Sifat tersebut menyebabkan terbentuknya interaksi elektrostatis dengan sel membran bermuatan negatif dan menyebabkan masuknya materi AMP ke dalam membran interior. Aksi AMP tidak berhenti sampai interaksi awal ini. Setelah interaksi elektrostatis dan hidrofobik awal,

AMP terakumulasi pada permukaan dan setelah mencapai konsentrasi tertentu AMP menyusun diri di membran bakteri.^{4,12} *Antimicrobial peptides* berinteraksi dengan membran sitoplasmik terlebih dahulu dan terakumulasi di interselular, lalu dapat terjadi hambatan proses selular. Banyak mekanisme baru melibatkan target intraselular, seperti inhibisi protein/sintesis asam nukleat dan kerusakan enzimatis/aktivitas protein.⁴

Mikobakterium menghasilkan lipopeptida triasilasi sehingga dapat menginduksi respon imun melalui kompleks *toll-like receptor 2/1* (TLR 2/1). Aktivasi TLR2/1 menghasilkan pembersihan patogen, seperti patogen *M. leprae*, atau *M. tuberculosis* oleh makrofag, netrofil, dan sel epitel. Beberapa akibat dari aktivasi TLR 2/1 adalah produksi sitokin proinflamasi dan AMP. Khususnya, stimulasi TLR 2 mengarah pada induksi cathelicidin, dan human β -defensin 2 dan 3 (hBD 2 dan 3) pada epitel dan makrofag. Dan sebagai tambahan peran hBD 2 juga dapat menginduksi sitokin seperti IL-6, IL-8, dan IL-10 pada sel monosit. Berbagai penelitian menunjukkan peran penting keratinosit pada kusta dan juga infeksi kulit lain. Namun mekanisme pasti masih harus dipahami lebih dalam lagi melalui berbagai penelitian. Pada satu penelitian diketahui bahwa polimorfisme hBD 1 berhubungan dengan kusta tipe lepromatosa.¹³

Peran AMP lain, contohnya cathelicidin, yang merupakan bentuk proteolitik aktif dari human cationic peptide (hCAP)-18, sejauh ini belum diteliti dalam penyakit kusta, tetapi telah ditemukan sebagai molekul efektor utama antimikroba pada infeksi *M. tuberculosis* dan *M. ulcerans*. Saat terjadi infeksi, cathelicidin sangat terinduksi dalam keratinosit.^{13,14}

Sangat jelas hubungan antara cathelicidin dengan penyakit kusta dan telah diamati dari berbagai penelitian bahwa terdapat korelasi kuat antara kadar cathelicidin di kulit dan kejadian infeksi kulit. Sehingga hubungan kurangnya produksi cathelicidin secara

keseluruhan berhubungan dengan kerentanan penyakit infeksi tidak hanya tuberkulosis tapi juga penyakit kusta. Walaupun fungsi masih belum jelas pada pasien kusta, namun hasil dari berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara cathelicidin LL-37 dengan infeksi mikobakterium, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk investigasi peran tersebut.¹⁴

Pada penelitian lain, didapatkan hipotesis bahwa epidermis memainkan peran penting dalam pertahanan kulit terhadap *M. leprae*. Pada penelitian tersebut ditemukan bahwa up-regulasi hBD pada keratinosit menyebabkan berkurangnya *M. leprae*. Beberapa alasan diantaranya, bahwa hBD merupakan antimikroba langsung yang dapat membunuh langsung bakteri *M. leprae* yang terdapat di keratinosit, sedangkan alasan lain yaitu jika keratinosit basal melepaskan hBD ke dermis, maka dapat mengaktifkan makrofag dermis, sehingga menghasilkan produksi sitokin dan respon antimikroba. Peningkatan sitokin Th1 dapat mengaktifkan makrofag, sehingga dapat mengurangi bakteri *M. leprae*.^{13,14}

3. Kesimpulan

Antimicrobial peptide memiliki kemampuan membunuh mikroba patogen, dan juga secara tidak langsung memperkuat sistem imun *host*. AMP merupakan bagian dari sistem imun *innate*. Peptida ini memiliki efek antimikroba, dan efek imunomodulator pada manusia. Namun peran AMP pada infeksi, terutama infeksi kusta masih memerlukan penelitian lanjut. Diharapkan selanjutnya dapat diaplikasikan peran terapeutik AMP pada berbagai penyakit kulit.

Daftar Pustaka

1. Robert L. Modlin, Lloyd S. Miller Christine Bangert & GS. *Innate and Adaptive Immunity in the Skin*. In: Goldsmith SA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffell DJ WK, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in*

- General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 106–8.
2. Owen JA, Punt J, Stranford SA JP, editor. Innate Immunity. In: Kuby Immunology. 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2009. p. 141–85.
 3. Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM. Antimicrobial peptides: General overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol.* Elsevier Inc.; 2010;135(1):1–11.
 4. Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. Antimicrobial peptides: Diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules.* 2018;8(1): 1-8.
 5. Guerra EG, Mendoza TS, Reyes SOL, Teran LM. Antimicrobial peptides: General overview and clinical implications in human health and disease. *Cin. Immunol.* 2010; 135: 1-11.
 6. Rani R. Immunogenetics of Leprosy. In: Kumar B, Kar H, editors. *IAL Textbook of LEPROSY.* 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2017. p. 73–89.
 7. Silva M, Ribeiro de Castro M. Mycobacterial Infections. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 4th ed. New York: Elsevier Inc; 2018. p. 1296–303.
 8. Seil M, Nagant C, Dehaye JP, Vandenbranden M, Lensink MF. Spotlight on human LL-37, an immunomodulatory peptide with promising cell-penetrating properties. *Pharmaceuticals.* 2010;3(11):3435–60.
 9. Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin. *Expert Opin Biol Ther [Internet].* 2004;4(4):543–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.4.4.543>
 10. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):9–13.
 11. Marr AK, Gooderham WJ, Hancock RE. Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(5):468–72.
 12. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals.* 2013;6(12):1543–75.
 13. Cogen AI, Walker SL, Roberts CH, Hagge DA, Neupane KD, et al. Human Beta-Defensin 3 Is Up-Regulated in Cutaneous Leprosy Type 1 Reaction. *Trop. Diseases.* 2012; 6(11): 1-6
 14. Matzner M, Samie ARA, Winkler HM, Nemeth J, Grasnek A, et al. Low Serum Levels of Cathelicidin LL-37 in Leprosy. *Acta Tropica.* 2011; 117: 56-59.