

## Studi Adiposopati *In Vitro* Efek Induksi Profilin Terhadap Ekspresi IL-6 Dan Tnf- $\alpha$ Sebagai Kandidat Prediktor Disfungsi Adiposit Akibat Infeksi *Toxoplasma Gondii* pada Kultur Adiposit Subkutan

Sudjari<sup>1)</sup>, Hendra Susanto<sup>2)</sup>, Rasjad Indra<sup>3)</sup>

1) Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

2) Laboratorium Fisiologi Hewan, Universitas Negeri Malang

3) Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

### ABSTRACT

Metabolic syndrome is a group of several risk factors consist of hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance disorder, obesity, and has a relationship with CVD pathomechanism. WHO was report in 2003 more than 300 million adult in the world suffered from obesity. The role of adipose tissue in infectious diseases and adipocyte quality changes after exposure to pathogen has not been revealed. On the other hand, the prevalence of infectious diseases in developing country is still high. Previous studies proved a relationship between infection of *Toxoplasma gondii* and tissue dysfunction. Profilin is a membrane component of *Toxoplasma gondii* that able to stimulate expression of proinflammation cytokines through TLR-11 upregulation, and predicted able to trigger the adipocyte dysfunction. The aim of this study is to knows the effect of profilin exposure *in vitro* on subcutaneous adipocyte to the expression of IL-6 and TNF- $\alpha$ . The measurement of IL-6 and TNF- $\alpha$  levels was done by ELISA technique. The result showed profilin exposure doses 5, 15 and 25 ng / ml increasing IL-6. Profilin exposure cause adipocyte dysfunction through the increasing proinflammatory adipocytokine levels as pathomechanism of metabolic syndrome associated with adipose tissue.

**Key words:** profilin *Toxoplasma gondii*, Adiposopathy, IL-6, TNF- $\alpha$ .

Sindroma metabolik merupakan sebuah kelompok dari beberapa faktor resiko seperti hipertensi, dislipidemia, gangguan toleransi glukosa, obesitas, dan memiliki hubungan dengan patomekanisme CVD. WHO telah melaporkan pada tahun 2003 lebih dari 300 juta orang dewasa di dunia menderita obesitas. Peran dari jaringan adiposa pada penyakit infeksi dan perubahan kualitas adiposit pasca paparan pathogen belum sepenuhnya diketahui. Disisi lain, prevalensi penyakit infeksi di negara berkembang masing tinggi. Hasil studi sebelumnya membuktikan bahwa ada sebuah hubungan antara infeksi *T. gondii* dan disfungsi jaringan. Profilin sebuah komponen membran *T. gondii* yang mampu memicu ekspresi sitokin proinflamatori melalui peningkatan regulasi TLR-11, dan diprediksi mampu memacu disfungsi adiposit. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh paparan profilin secara *in vitro* pada adiposit subkutan terhadap ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Pengukuran kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  dilakukan dengan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan profilin dosis 5, 15, dan 25 ng/ml meningkatkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Paparan profilin menyebabkan disfungsi adiposit melalui peningkatan kadar adipositokin proinflamasi sebagai patomekanisme sindroma metabolik yang terkait dengan jaringan adiposa.

**Kata Kunci:** profilin *Toxoplasma gondii*, adiposopati, IL-6, TNF- $\alpha$ .

## PENDAHULUAN

Sindroma metabolik merupakan kumpulan beberapa faktor resiko seperti hipertensi, dislipidemia, gangguan toleransi glukosa dan obesitas. Sindroma ini memiliki hubungan dengan mekanisme patologis penyakit kardiovaskuler. Obesitas yang menjadi faktor resiko sindroma metabolik pada umumnya obesitas abdominal atau obesitas viseral. Prevalensi obesitas di seluruh dunia dan hubungannya dengan kelompok penyakit metabolik meningkat dengan cepat. Di Amerika Serikat 65,7% dewasa dan 16% anak-anak mengalami *overweight* (Tuncman *et al.*, 2006). Angka obesitas terus meningkat dari tahun ke tahun. Laporan WHO tahun 2003 menyebutkan, di dunia lebih dari 300 juta orang dewasa menderita obesitas. Di Amerika 280.000 orang meninggal setiap tahunnya akibat obesitas karena menjadi pemicu penyakit-penyakit seperti jantung, artritis, DM tipe 2 serta tekanan darah tinggi (Rajala *et al.*, 2003).

Sampai saat ini peranan jaringan adiposa pada penyakit infeksi masih belum jelas diketahui. Pada beberapa kasus selain sebagai target dari parasit intraseluler seperti pada *Chagas Disease* akibat infeksi *Trypanosoma cruzi*, disfungsi metabolisme lemak akibat toxoplasmosis, serta infeksi oleh viral dengan lama paparan dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan inisiasi proses hiperplasi dan hiperproliferasi dari adiposit. Akan tetapi bagaimanakah perubahan kualitas dari adiposit pada jaringan adiposa setelah paparan patogen tersebut masih sangat minim diketahui. Di sisi lain, prevalensi penyakit infeksi di negara berkembang masih tinggi dan disebutkan

terdapat hubungan antara infeksi dengan obesitas (Desruisseaux *et al.*, 2007).

*Toxoplasma gondii* merupakan parasit patogen intraseluler yang memiliki kemampuan untuk menginfeksi semua sel berinti mamalia (Olgica dan Vladimir, 2001). *T. gondii* memiliki molekul profilin yang berhubungan dengan infeksi pada sel host melalui aktivasi TLRs. Profilin merupakan molekul protein dengan berat molekul sedang yang teridentifikasi terdapat pada membran *T. gondii*. Infeksi *T. gondii* berhubungan dengan interfensi pada lipid resources sel host (Audra *et al.*, 2002), menyebabkan cachexia, meningkatkan trigliserid sirkulasi, menurunkan aktivitas LPL dan massa lemak (Frederic *et al.*, 2002), meningkatkan ekspresi IL-12 dan MyD88 yang menjadi adapter protein untuk signaling TLR-11 pada jalur NF- $\kappa$ B (Yarovinsky *et al.*, 2005; Fanny *et al.*, 2005), menurunkan aktivitas DGK (Diacylglycerol kinase) dan akan menstimulasi signaling jalur TLR dengan penghambatan jalur PI3K (Cheng *et al.*, 2007).

Berdasarkan fakta-fakta diatas maka tujuan jangka pendek dari penelitian ini adalah (1). Membuktikan pengaruh paparan profilin dari *T. gondii* terhadap kualitas adiposit subkutan manusia melalui ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$ . dan (2). Mengungkap patomekanisme awal efek paparan profilin dari protozoa *T. gondii* terhadap progresi adiposit patogenik. Disamping itu tujuan jangka panjang adalah menghasilkan suatu model patomekanisme baru untuk hubungan antara infeksi profilin dari *T. gondii* terhadap disfungsi adiposit yang berakselerasi dengan progresi sindroma metabolik terkait dengan jaringan adiposa.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik. Rancangan penelitian

menggunakan *postest only control group*. Dengan rancangan ini, memungkinkan peneliti mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok eksperimen dengan kelompok kontrol.

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 2 variabel, yaitu :

1. Variabel Bebas  
Variabel bebas : Paparan Profilin dosis 5, 15, dan 25 ng/ml
2. Variabel Terikat  
Variabel terikat adalah ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada kultur adiposit jaringan lemak subkutan

Penelitian dilaksanakan dari bulan Juni-Nopember 2009. Untuk pemeriksaan ELISA dilakukan di Laboratorium Fisiologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk mengetahui ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$ .

#### Isolasi Protein dan Penentuan Kadar protein IL-6 dan TNF- $\alpha$ dengan ELISA.

Antigen IL-6 dan TNF- $\alpha$  dilarutkan dalam *coating buffer* kemudian dimasukkan dalam mikroplate ELISA (1:50) sebanyak 50  $\mu$ l. IL-6 dan TNF- $\alpha$  intrasel didapatkan dari hasil isolasi protein pada sel preadiposit jaringan lemak visceral tikus wistar. Antigen yang sudah dimasukkan dalam mikroplate ELISA diinkubasi pada suhu 4  $^{\circ}$ C selama semalam. Suspensi antigen dicuci dengan PBS-T 2x5 menit dan dilanjutkan dengan inkubasi BSA 1% selama 45 menit. Antigen dicuci dengan PBS-T selama 2x5 menit. Inkubasi antibodi primer antibodi anti IL-6 dan TNF- $\alpha$  selama 60 menit. Suspensi diambil dan dicuci kembali dengan PBS-T 2x 5 menit. Inkubasi antibodi sekunder berlabel biotin antimouse selama 60 menit. Suspensi diambil dan dicuci dengan PBS-T selama 2x 5 menit dan dilanjutkan dengan menambahkan SA-HRP dan diinkubasi selama 60 menit. Reaksi dicuci

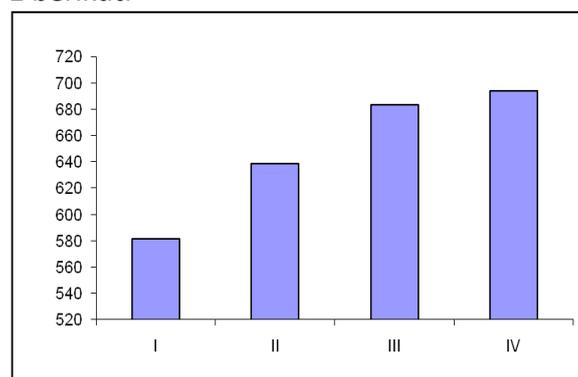
dengan PBS-T selama 2x5 menit. Substrat TMB dimasukkan dan diinkubasi selama 30 menit. Reaksi dihentikan dengan menambahkan HCL 1 N selama 15 menit kemudian dibaca pada ELISA reader dengan  $\lambda$  492 nm (Sambrook dan Russel, 2001).

#### Pengolahan dan Analisa Data

Seluruh teknis pengolahan data dianalisis secara komputerisasi dengan *One way Anova* menggunakan *Software Statistical Product and Service Solution 16 PS (SPSS 16 PS)* dengan taraf signifikan ( $p < 0,05$ ) untuk mengetahui perbedaan kadar TLR-11, IL-6 dan TNF- $\alpha$  dengan ELISA reader. Data hasil analisis disajikan dalam bentuk  $\text{mean} \pm \text{SD}$ .

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian setelah dilakukan pemaparan dengan 3 macam dosis profilin maka hasil pengukuran dengan ELISA untuk mengetahui kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Untuk perbandingan nilai rerata hasil pengukuran kadar IL-6 dan gambaran perbandingan kadar IL-6 antara kelompok perlakuan seperti pada Gambar 1. dan Tabel 1 berikut:



**Gambar 1.** Hubungan antara Efek Paparan Profilin terhadap Kadar IL-6.

#### Keterangan:

1= kelompok Kontrol, 2= kelompok perlakuan dosis 5 ng/ml profilin, 3= kelompok perlakuan dosis 15 ng/ml profilin, 4= kelompok perlakuan dosis 25 ng/ml profilin.

**Tabel 1.** Rerata Kadar IL-6 pada Beberapa Kelompok Perlakuan (pg/mL).

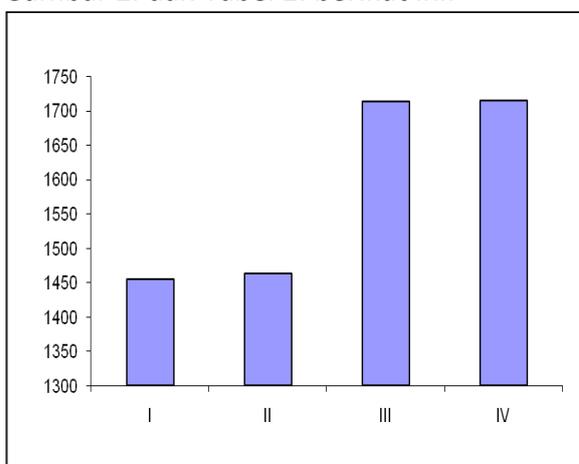
Perlakuan	N	Mean±SD (p ≤ 0,05)
Kontrol	6	581 ± 56,53354 <sup>(a)</sup>
Profilin Dosis 5 ng/ml	6	639 ± 67,0844 <sup>(b)</sup>
Profilin Dosis 15 ng/ml	6	683 ± 185,7462 <sup>(c)</sup>
Profilin Dosis 25 ng/ml	6	694 ± 124,0102 <sup>(c)</sup>

**Keterangan:**

Notasi yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata sedangkan notasi yang berbeda menunjukkan berbeda signifikan.

Perbedaan kadar IL-6 juga menunjukkan hasil yang signifikan berdasarkan hasil pemeriksaan dengan metode ELISA. Pada kelompok perlakuan profilin dosis 5, 15 dan 25 ng/ml berbeda secara signifikan terhadap kontrol secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Tetapi untuk perlakuan dosis 15 dan 25 ng/ml menunjukkan hasil yang tidak berbeda secara signifikan.

Berdasarkan hasil penelitian juga diperoleh perbandingan rerata kadar TNF- $\alpha$  antar kelompok perlakuan seperti pada Gambar 2. dan Tabel 2. berikut ini:



**Gambar 2.** Hubungan antara Efek Paparan Profilin terhadap Kadar TNF- $\alpha$ .

**Keterangan:** 1= kelompok Kontrol, 2= kelompok perlakuan dosis 5 ng/ml profilin, 3= kelompok perlakuan dosis 15 ng/ml profilin, 4= kelompok perlakuan dosis 25 ng/ml profilin.

**Tabel 2.** Rerata Kadar TNF- $\alpha$  pada Beberapa Kelompok Perlakuan (pg/mL).

Perlakuan	N	Mean±SD (p ≤ 0,05)
Kontrol	6	1454±335,1927 <sup>(a)</sup>
Profilin Dosis 5 ng/ml	6	1463±218,8988 <sup>(a)</sup>
Profilin Dosis 15 ng/ml	6	1713±354,5937 <sup>(b)</sup>
Profilin Dosis 25 ng/ml	6	1714±231,2448 <sup>(b)</sup>

**Keterangan:**

Notasi yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata sedangkan notasi yang berbeda menunjukkan berbeda signifikan.

Berdasarkan Gambar 2 dan Tabel 2 diatas nampak bahwa akibat adanya paparan profilin pada kultur sel lemak menyebabkan terjadinya perbedaan yang signifikan antara kadar TNF- $\alpha$  kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan secara bermakna ( $p > 0,05$ ) setelah dilakukan pengukuran dengan ELISA. Hasil diatas menunjukkan bahwa pada dosis profilin 15 dan 25 ng/ml kadar TNF- $\alpha$  meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol tetapi tidak berbeda secara bermakna diantara kedua kelompok tersebut. Untuk kelompok dosis 5 ng/ml menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  yang tidak berbeda bermakna secara signifikan terhadap kelompok kontrol.

**PEMBAHASAN**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa akibat paparan profilin dari *T.gondii*

meningkatkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Peningkatan kadar kedua sitokin proinflamasi tersebut menandakan telah terjadi peningkatan regulasi jalur sinyal TLR-11-profilin di sel lemak. Hal ini menyebabkan peningkatan regulasi *downstream* jalur TLR-11 melalui stimulasi aktivitas NF-kB dan MyD-88 yang menjadi jalur sinyaling utama untuk respon inflamasi akibat paparan substansi patogenik untuk famili TLRs. Penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa pada fase kronik infeksi oleh *T.gondii* memodulasi adiposa kearah partisi penyimpanan lemak. Disamping itu terjadi penurunan berat badan pada hewan coba selama 14 hari pertama dengan infeksi *T. gondii* yang diketahui berhubungan dengan kejadian cachexia dan penurunan massa lemak (Frederic *et al.*, 2002).

Pada hasil penelitian juga diketahui akibat paparan profilin meningkatkan kadar IL-6 pada kultur adiposit subkutan. Pada dosis 5, 15, dan 25 ng/ml meningkatkan kadar IL-6 secara signifikan terhadap kelompok kontrol. *Interleukin-6* (IL-6) memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme sel lemak, yaitu dalam pengaturan uptake asam lemak dari jaringan lemak dengan menurunkan ekspresi dari *lipoprotein lipase* (LPL). Terjadinya peningkatan sel lemak pada kasus obesitas akan menginduksi ekspresi produksi IL-6. Disebutkan juga bahwa saluran dari jaringan omentum mengalir secara langsung kedalam hati, sehingga pelepasan IL-6 dari jaringan lemak omentum menjadi bagian penting dalam peningkatan sekresi trigliserida hepatic yang berkontribusi dalam hipertrigliseridemia dan berkaitan dengan obesitas visceral (Sargowo, dkk., 2005).

Pada jaringan lemak peningkatan ekspresi IL-6 berkorelasi positif dengan peningkatan BMI. IL-6 bekerja secara autokrin/parakrin sebagai regulator dari fungsi adiposit. Jaringan lemak omentum

memproduksi IL-6 lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan lemak subkutan. Dalam penelitian ini diketahui bahwa ketika terjadi paparan profilin pada kultur sel lemak subkutan, maka diikuti dengan peningkatan kadar IL-6. Tetapi apakah peningkatan tersebut lebih tinggi ataukah lebih rendah dibandingkan dengan kadar IL-6 lemak visceral/omentum setelah dipapar dengan profilin masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Hal ini untuk membuktikan apakah benar efek infeksi profilin pada sel lemak subkutan akan mengakibatkan kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan di lemak omentum. IL-6 secara fisiologis memiliki peran untuk menurunkan aktivitas LPL jaringan adiposa dan juga terlibat dalam penipisan/depletion lemak, menstimulasi sintesis protein fase akut, meningkatkan aktivitas dari axis-hipotalamus pituitary (HPA) dan termogenesis (Sargowo, dkk., 2005).

Dalam mekanisme adipogenesis, walaupun IL-6 dan TNF- $\alpha$  merupakan adipokin proinflamasi, tetapi dalam mekanisme kerja kedua adipokin tersebut memiliki sifat antagomis. Peningkatan kadar IL-6 dalam penelitian ini ternyata juga menyebabkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$ . *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) sendiri kemungkinan pada jaringan adiposa memediasi program kematian sel di jaringan lemak sehingga dapat menurunkan massa sel lemak dengan tidak hanya pada volume sel tetapi juga pada jumlah adiposit. Efek biologis dari TNF- $\alpha$  dalam proses diferensiasi adiposit yaitu dengan menekan pada level mRNA dan protein dari LPL, menekan ekspresi C/EBP $\alpha$  dan PPAR $\gamma$ 2. Hasil supresi ini dimungkinkan akibat *down regulation* dari beberapa protein spesifik adiposit seperti aP2, LPL, fatty acid synthetase, acetyl CoA carboxylase, glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GDPH), dan juga GLUT-4 (Fruhbeck *et al.*, 2001).

Pada hasil penelitian ini efek paparan profilin dosis 15 dan 25 ng/ml menyebabkan kenaikan kadar TNF- $\alpha$ . Artinya peningkatan IL-6 yang memacu kearah penambahan massa lemak melalui pemacuan program adipogenesis ditekan dengan kenaikan TNF- $\alpha$  yang membatasi program adipogenesis. Hal sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana efek paparan kronik patogen *T. gondii* yang kemungkinan juga melalui bagian profilin yang dimilikinya menyebabkan *weight loss* dan penurunan massa lemak secara bertahap. Hal ini memberikan suatu penjelasan baru bahwa di lemak subkutan efek paparan profilin pada kultur sel lemak subkutan berpotensi meningkatkan penurunan massa lemak (mengarah ke cachexia) dan juga meningkatkan inflamasi yang mengarah pada sindroma metabolik. Disamping itu deposit lemak subkutan menunjukkan ekspresi mRNA TNF- $\alpha$  lebih tinggi dibandingkan dengan di deposit lemak omentum. Kadar dari mRNA TNF- $\alpha$  secara positif berkorelasi dengan adiposit tubuh dan menurun pada subyek obese setelah *weight loss*. Dalam proses diferensiasi adiposit, aktivitas TNF- $\alpha$  dapat dihambat oleh komponen *inducer* adipogenesis seperti *non-selective phosphodiesterase* inhibitor IBMX dan thiazolidinedione (Fruhbeck *et al.*, 2001).

Dalam penelitian ini juga dapat diperoleh gambaran bahwa efek paparan profilin dari *T. gondii* dapat digunakan untuk mempelajari mekanisme adiposopati lemak subkutan setelah infeksi patogen tersebut. Dari penelitian sebelumnya disebutkan bahwa pada beberapa faktor adiposit, terjadi perubahan produksi dari faktor-faktor adiposit selama kejadian adiposopati yaitu dimana produksi leptin lemak subkutan > dari viseral, adiponectin lemak subkutan < dari viseral, IL-6 lemak subkutan < dari viseral, PAI-1 lemak subkutan > dari viseral, Angiotensinogen lemak subkutan < dari

viseral, cholesteryl ester transfer protein lemak subkutan > dari viseral, acylation stimulating protein lemak subkutan < dari viseral, TNF- $\alpha$  lemak subkutan < dari viseral, hormon sensitif lipase lemak subkutan > dari viseral, dan LPL lemak subkutan < dari viseral (Bays *et al.*, 2006). Jadi dari penjelasan ini masih diperlukan penyelidikan lebih lanjut apakah penurunan kadar TLR-11 dan peningkatan IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada kultur sel lemak subkutan setelah dipapar dengan profilin memiliki perbedaan kadar dengan lemak viseral untuk membuktikan bahwa profilin berpotensi menyebabkan adiposopati di jaringan lemak subkutan pada individu.

Disamping itu disebutkan bahwa respon proinflamatori jaringan adiposa sebagai organ imun yaitu dengan memproduksi sitokin proinflamatori termasuk adipokin dengan aktivitas sitokin, protein fase akut, faktor komplemen, kemoatraktan dan eicosinoids. Diketahui juga dihasilkan sitokin antiin inflamatori seperti adipokin dan beberapa sitokin lain. Jika terjadi gangguan pada keseimbangan level dari 2 kelompok adipositokin tadi akan menyebabkan *excessive fat-related metabolic diseases* (EFRMD), termasuk DM tipe 2, hipertensi, dyslipidemia, dan kelainan metabolik lainnya (Bays *et al.*, 2006).

#### KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut: (1) Paparan profilin *T. gondii* pada kultur sel lemak subkutan dapat meningkatkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ ; (2) Peningkatan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada lemak subkutan berpotensi mengarah pada adiposopati dan sindroma metabolik akibat infeksi profilin *T. Gondii*.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang perbedaan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada lemak subkutan dan lemak viseral

untuk membuktikan efek pemberian profilin *T. gondii* yang menjadi prediktor patomekanisme adiposopati pada kejadian toxoplasmosis jaringan adiposa.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi yang telah membiayai penelitian ini melalui program penelitian Hibah Bersaing dengan melalui DIPA Universitas Brawijaya dengan Nomor kontrak: 0174.0/023-04.2/XV/2009, tanggal 31 Desember 2008 dan berdasarkan SK Rektor Nomor : 147/SK/2009.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Audra J. Charron and L. David Sibley. 2002. Host cells: mobilizable lipid resources for the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. *Journal of Cell Science* 115, 3049-3059.
- Bays, Blonde L and Rosenson R. 2006. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 4(6): 871-95.
- Cheng-Hu Liu, Fabiana S. Machado, Rishu Guo, Kim E. Nichols, A. Wesley Burks, Julio C. Aliberti and Xiao-Ping Zhong. 2007. Diacylglycerol kinase  $\zeta$  regulates microbial recognition and host resistance to *Toxoplasma gondii*. *JEM The Rockefeller University Press* Vol. 204, No. 4: 781-792.
- Desruisseaux, S. M., Nagajyothi, Maria, E. T., Herbert, B. T., and Phillip, E. S. 2007. Adipocyte, Adipose Tissue, and Infectious Disease. *Infection and Immunity*, Vol. 75 No. 3: 1066-1078
- Fanny N. Lauw, Daniel R. Caffrey and Douglas T. Golenbock. 2005. Of mice and man: TLR11 (finally) finds profilin. *Trends in Immunology*, Vol. 26, Issue 10: 509-511.
- Fruhbeck, G., Ambrozi, G. J., Muruzabal, J. F., and Burrel, M. A., 2001. The Adipocyte: a Model for Integration of Endocrine and Metabolic signaling in Energy Metabolism Regulation, *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 280: issue 6, E827-847.
- Olgica D and Vladimir M. 2001. Murine Model of Drug-induced Reactivation of *Toxoplasma gondii*. *Acta Protozool*. 40: 99 – 106.
- Picard F., Arsenijevic D., Richard D., and Deshaies Y. 2002. Responses of Adipose and Muscle Lipoprotein Lipase to Chronic Infection and Subsequent Acute Lipopolysaccharide Challenge. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Vol. 9, No. 4 , p. 771-776.
- Rajala. W. M. And Scherer. E. P., 2003. Minireview: The Adipocyte—At the Crossroads of Energy. Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology* 144: 3765-3773.
- Sambrook J, Russell DW. 2001. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY).
- Sargowo D., Andarini S., dkk., 2005. Peran Beberapa Hormon dan Sitokin Pada Pengendalian Jaringan Lemak dalam Hubungannya Dengan Obesitas Viseral. Malang: Program Pasca Sarjana Universitas Brawijaya.
- Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB & Hotamisligil GS. 2006. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences of the United States of  
America, 103: 6970-6975.

Yarovinsky, F. et al. 2005. TLR-11 activation  
of dendritic cells by a protozoan  
profilin-like protein. Science.