

## Molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) Klas II pada Epitel Usus Presentasi Antigen Luminal?

Oleh: Y. Andwi Ari S & Marsetyawan H.N.E. Soesatyo

Laboratorium Histologi  
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

Y. Andwi Ari S., & Marsetyawan H. N. E. Soesatyo – *MHC class II molecule on intestinal epithelium luminal antigen presentation?*

The major histocompatibility complex (MHC) class II antigens were originally described to be expressed on the surface of B lymphocytes, macrophages, skin Langerhans cells (LC) and dendritic cells (DC). Surprisingly, the class II molecules of MHC are also found in the intestinal epithelium.

The distribution and expression of Ia molecules on intestinal epithelial cells depend on the continuous exposure of antigen and the presence of certain stimuli, like interferon-gamma, inflammation process in the gut and graft-versus-host disease. The function of class II molecules on intestinal epithelium may be different from those molecules on 'professional' antigen presenting cells. Luminal antigens which are processed by enterocytes will be delivered to CD8 cells in the villous epithelium and led to immunosuppression, whereas antigen uptake by M cells in the Peyer's patches will be presented to CD4 cell populations, and initiate the immune response.

*Key Words* : antigen processing – MHC molecule – enterocytes – Peyer's patches – mucosal immunity

---

### PENGANTAR

Permukaan usus merupakan jaringan mukosa paling luas di dalam tubuh yang terus menerus terpapar substansi antigenik dari luar, seperti mikroorganisme, toksin, enzim, dan antigen protein yang berasal dari makanan. Oleh karena itu tidak mengherankan apabila jaringan mukosa ini dilengkapi dengan sistem imun lokal yang mampu melindungi usus terhadap zat-zat asing berbahaya dengan cara mengadakan berbagai reaksi imunologik baik yang bersifat spesifik maupun non spesifik.

Mukosa usus dilengkapi dengan jaringan limfoid yang disebut *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) (Bienenstock & Befus, 1984). GALT ini terdiri dari *Peyer's*

*patch(es)* (PP), sel-sel limfosit pada epitel dan lamina propria, apendiks serta folikel-folikel limfoid di sepanjang colon dan rectum (Soesatyo *et al.*, 1993). Telah disepakati bahwa inisiasi responsi imun mukosal berlangsung pada PP (Dahlgren *et al.*, 1989; Bjerke & Brandtzaeg, 1990; Weinstein & Cebra, 1991), sedangkan efekturnya berupa produksi antibodi IgA spesifik oleh sel plasma terjadi di dalam lamina propria. Presentasi antigen kepada sel imunokompeten (*T helper/CD4*) pada PP dilakukan oleh sel makrofag dan sel dendritik yang mempunyai molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II pada membran selnya.

Molekul MHC kelas II yang juga dikenal sebagai antigen Ia adalah glikoprotein permukaan sel sebagai produk gena polimorfik di dalam kromosom. Molekul tersebut memiliki peranan penting dalam pengenalan dan presentasi antigen kepada limfosit T. Lazimnya, antigen Ia bersifat konstitutif pada limfosit B, makrofag, sel Langerhans kulit dan sel dendritik. Ternyata molekul Ia ini diekspresikan pula oleh sel-sel lain seperti sel endotel dan epitel tubulus ginjal, tetapi fungsinya belum diketahui. Telah dibuktikan dengan antibodi monoklonal bahwa sel epitel usus normal mempunyai molekul MHC kelas II pada permukaannya (Bland, 1988). Yang menjadi pertanyaan ialah apakah sel epitel pada villi usus mempunyai peran pula sebagai *antigen-presenting cells* (APC)?

## PEMBAHASAN

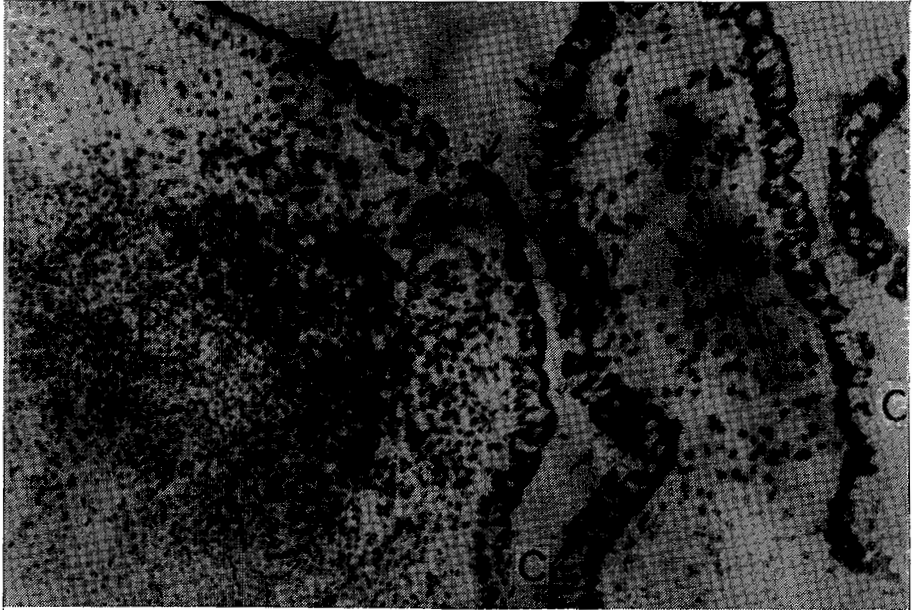
### Ekspresi MHC kelas II pada epitel usus

Molekul MHC kelas II (molekul kelas II) epitel usus mula-mula dikira hanya terdapat pada usus yang mengalami peradangan (Selby *et al. cit.* Mayer & Shlien, 1987), tetapi ternyata usus yang normal juga mengekspresikan molekul kelas II. Molekul kelas II pada tikus hanya diekspresikan oleh sel epitel usus halus, tidak oleh usus besar (Van Rees *et al.*, 1993). Ekspresinya meningkat mulai dari duodenum sampai batas ileocaecal (Steiniger *et al.*, 1989). Pada keadaan normal ekspresi molekul kelas II ditemukan hanya pada 2/3 puncak vilus yaitu sel-sel epitel yang berkepentingan dalam absorpsi (enterosit). Molekul tersebut tidak diekspresikan oleh sel piala (*goblet cells*) (Bland, 1988). Pada usus halus manusia, ekspresinya yang dikenal sebagai antigen HLA-DR dijumpai pula pada epitel yang melapisi PP (*follicle-associated epithelium, FAE*) tetapi tidak ditemukan pada crypte (GAMBAR 1).

Mayrhofer & Spargo (1990) melaporkan bahwa molekul kelas II pada tikus berkaitan dengan bangunan-bangunan intraseluler seperti lisosom dan benda-benda multivesikular lainnya yang terdapat pada daerah sitoplasma apikal. Membran basolateral sel epitel usus pada villi bagian tengah memberi reaksi positif kuat terhadap pengecatan untuk molekul kelas II. Molekul kelas II tidak pernah terdeteksi pada *brush border* sel epitel usus. Benda multivesikular yang tersebar dalam sitoplasma apikal juga positif terhadap reaksi imunoperoxidase untuk molekul kelas II.

Distribusi dan kepadatan molekul kelas II pada usus halus mencit bervariasi tergantung pada lingkungan tempat mencit tersebut dipelihara (Wilson *et al.*, 1990). Mencit yang diisolasi mengekspresikan molekul kelas II lebih sedikit dibandingkan dengan mencit yang dipelihara pada lingkungan biasa. Hal tersebut diduga karena mencit yang diisolasi tidak terpapar antigen dari luar sedangkan mencit yang dipelihara pada lingkungan biasa mendapat paku antigen dari luar.

Pada keadaan tertentu ekspresi dan distribusi molekul klas II dapat berubah. Interferon gamma ternyata mampu memacu ekspresi klas II pada crypta duodenum, jejunum proksimal dan usus besar serta meningkatkan ekspresi molekul klas II villi duodenum mencit (Steiniger *et al.*, 1989; Zhang & Michael, 1990). Galur sel (*cell line*) epitel negatif klas II dapat diinduksi sehingga mengekspresikan molekul klas II. Bahan penginduksi tersebut adalah supernatan dari sel lien atau limfosit intraepitelial yang dipacu dengan concanavalin A.



GAMBAR 1. – Hasil pemeriksaan imunohistokimiawi yang menunjukkan antigen HLA - DR pada epitel usus halus manusia dan epitel pelapis PP (anak panah). Pada crypta intestinalis (c) tidak dijumpai molekul HLA - DR. Perbesaran 220 x. PP: Peyer's patch.

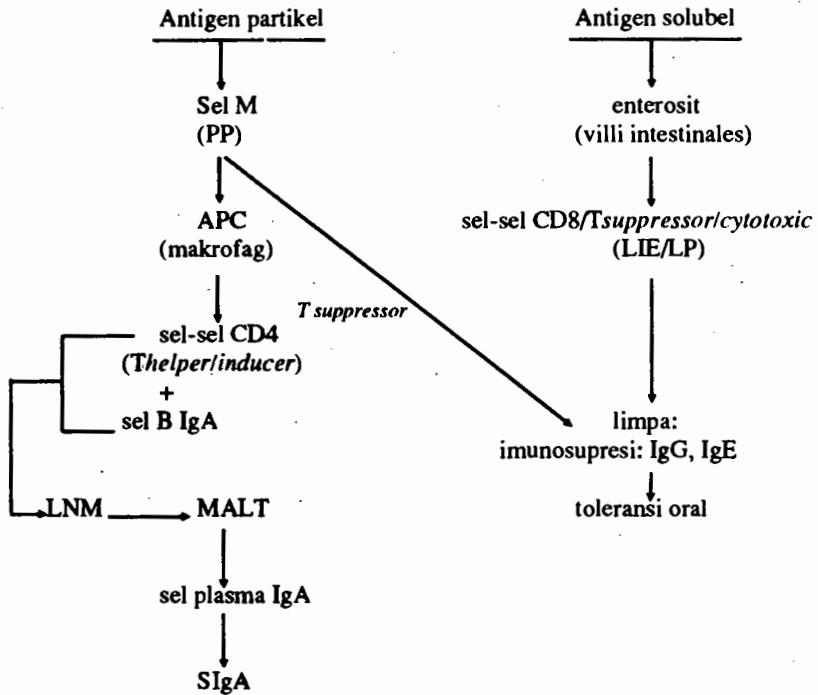
Ekspresi MHC klas II sel epitel usus tikus meningkat pada waktu terjadi inflamasi. Pola ekspresinya bervariasi selama proses inflamasi, tergantung pada tahap dan derajat inflamasi (Masson & Perdue, 1990).

Hasil penelitian Bland dan Whiting (1991) menunjukkan bahwa reaksi *graft-versus-host* mempengaruhi distribusi dan meningkatkan ekspresi MHC klas II pada epitel usus. Peningkatan ekspresi ini tampak terutama pada crypta, yaitu 4-8 kali lipat dibandingkan dengan pada sel villus tikus kontrol.

#### Fungsi molekul Ia pada epitel usus

Ekspresi molekul MHC klas II pada epitel usus diduga mempunyai peranan penting dalam transport peptida. Epitel usus dan sel-sel mononuklear pada sistem imun mukosal bekerjasama secara kompleks. Tetapi ada beberapa laporan yang menyimpulkan adanya partisipasi langsung sel epitel usus dalam proses imun. Secara *in vitro* sel epitel usus tikus

dapat mempresentasikan protein solubel kepada sel T (Bland & Warren, 1986a). Presentasi ini bersifat antigen spesifik dan prosesnya dapat dihambat apabila diberikan antisera anti-klas II. Penelitian tersebut merupakan yang pertama kali membuktikan bahwa molekul ini bersifat *MHC class II-restricted*, sama seperti molekul klas II pada APC profesional. Tidak seperti presentasi antigen oleh APC yang menimbulkan induksi terhadap sel T *helper/inducer* (CD4), presentasi aloantigen atau protein solubel oleh sel absorptif usus (enterosit) akan mengakibatkan aktivasi sel T *suppressor/cytotoxic* (CD8) (Mayer & Shlien, 1987) (GAMBAR 2).



GAMBAR 2. - Diagram mengenai penanganan antigen luminal oleh sel-sel imunokompeten di dalam usus (diambil dari Soesatyo, 1992 dengan modifikasi).. PP: Peyer's patches), APC: antigen-presenting cells, LIE: limfosit intraepitelial, LP: lamina propria, LNM: limfonodi mesenterial, MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue.

Peradangan usus besar menginduksi klas II epitel, tetapi presentasi antigen oleh sel ini tidak menginduksi sel T *suppressor* (Mayer & Eisenhardt, 1990 *cit.* Bland & Whiting, 1991). Limfosit yang ada pada epitelium yang disebut limfosit intra-epitelial (LIE) (Mowat, 1990; Lefrancois, 1991) ternyata sebagian besar bermarka CD8 (Janosy *et al.*, 1980). Hal ini menunjukkan bahwa LIE mengalami diferensiasi di bawah pengaruh epitel. Diduga bahwa sel-sel epitelial tersebut menyebabkan *down regulation*/ imunosupresi responsi imun terhadap antigen protein luminal seperti pada fenomena *oral tolerance* (Bland & Warren, 1986b; Mayer & Shlien, 1987). Hampir semua antigen eksogen harus diproses oleh APC sebelum dipresentasikan kepada limfosit T dan secara umum hal ini disepakati sebagai proses intraseluler. Pemrosesan antigen tersebut meliputi pemecahan sebagian molekulnya dan kemudian terjadi pengikatan fragmen imunogenik

oleh molekul klas II. Proses pengikatan ini diduga terjadi di dalam kompartemen yang sama dengan terjadinya proteolisis. Dengan demikian molekul klas II berfungsi mengikat fragmen imunogenik dan mentransport ke permukaan sel. Tidak seperti APC yang lain, mekanisme pemrosesan antigen intraseluler oleh sel epitel usus tidak dapat dipisahkan dari proses yang terjadi di dalam lumen usus dan permukaan mikrovilus. Analisis elektroforesis menunjukkan bahwa ovalbumin (OVA) yang diproses oleh enterosit dengan yang diproses oleh sel lien menunjukkan perbedaan (Bland & Whiting, 1989). OVA yang diproses oleh sel lien menunjukkan adanya pemecahan protein menjadi peptida dengan berat molekul lebih rendah, sedangkan di dalam enterosit tidak ditemukan bukti adanya pemecahan protein tersebut. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa enzim proteolitik tidak diperlukan oleh enterosit dalam memproses OVA sebelum dipresentasikan ke limfosit T.

Di antara sel epitel yang berada di atas folikel limfoid terdapat sel khusus yang disebut sel M (*membranous*) (Owen, 1977). Sel ini tidak mengekspresikan molekul klas II tetapi mampu "menangkap" (*up take*) antigen luminal khususnya yang berbentuk partikel dan mentransportnya ke sel imunokompeten yang ada pada folikel limfoid (Keren, 1992) (GAMBAR 3).



GAMBAR 3. – Foto elektronmikrograf sel M. Perhatikan bangunan mikrovili yang berbentuk pendek dan iregular (anak panah) dibandingkan dengan microvilli dari enterosit di sebelahnya (Gebbers & Laissue, 1989). Perbesaran 8300 x. M: sel M; E: enterosit; LPM: lamina propria mukosa.

Sel epitel villus normal mengekspresikan molekul kelas II pada tingkat yang relatif rendah sehingga tidak efektif sebagai APC (Bland & Warren, 1986a, b). Pada *graft-versus-host disease*, peningkatan ekspresi molekul kelas II meningkatkan pula kemampuan sel epitel vilus untuk mempresentasikan antigen (Bland & Whiting, 1991). Di pihak lain meskipun ekspresi kelas II meningkat beberapa kali dibandingkan ekspresi normal, sel epitel crypta tetap tidak mampu mempresentasikan antigen. Di samping tingkat ekspresi molekul kelas II, ada faktor lain yang harus dipenuhi sehingga terjadi presentasi antigen. Faktor tersebut antara lain adalah proses translasi protein molekul kelas II dan aktivitas lisosoma yang adekuat dalam memproses antigen. Oleh karena itu pemilihan molekul kelas II tanpa disertai diferensiasi fungsi seluler lainnya, tidak cukup untuk terjadinya proses presentasi antigen.

## KESIMPULAN

Meskipun sel epitel usus mengekspresikan molekul kelas II, fungsinya mungkin berbeda dengan molekul kelas II pada APC. Antigen luminal yang diproses oleh enterosit akan menginduksi sel T *suppressor* (CD8) di dalam epitel (LIE) dan/atau lamina propria yang berperan dalam mekanisme toleransi oral, sedangkan *antigen uptake* oleh sel M yang berada di atas folikel limfoid akan memacu T *helper*, selanjutnya menghasilkan responsi imun mukosal.

## KEPUSTAKAAN

- Bienenstock, J., & Befus, D. 1984 Gut-and bronchus-associated lymphoid tissue. *Amer. J. Anat.* 170:437-45.
- Bjerke, K., & Brandtzaeg, P. 1990 Terminally differentiated human intestinal B cells. *Scand. J. Immunol.* 32:61-7.
- Bland, P. W. 1988 MHC class II expression by the gut epithelium. *Immunol. Today* 9(6):174-8.
- \_\_\_\_\_, & Warren, L.G. 1986a. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine. I. Kinetics, antigen specificity and blocking by anti-Ia antisera. *Immunology* 58:1-7.
- \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_, 1986b. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine. II. Selective induction of suppressor T cells. *Immunology* 58:9-14.
- \_\_\_\_\_. & Whiting, C.V. 1989 Antigen processing by isolated rat intestinal villus enterocytes. *Immunology* 68:497-502.
- \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_, 1991 Induction of MHC class II gene product in rat intestinal epithelium during graft-versus-host disease and effects on the immune function of the epithelium. *Immunology* 75:366-71.
- Dahlgren, U., Carlsson, B., Jalil, F., MacDonald, R., Mascort-Lemone, F., Wold, A., & Hanson, L. A. 1989 Induction of the mucosal immune response. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 146:155-60.
- Gebbers, J. O., & Laissue, J. A. 1989 Postnatal immunomorphology of the gut, dalam F. Hadziselimovic, B. Herzog & A. Burgin-Wolff (eds.): *Inflammatory Bowel Disease and Coeliac Disease in Children*, pp. 3-44. Kluwer Academic Publ., London.
- Janossy, G., Tidman, N., Selby, W. S., Thomas, J. A., Granger, S. Kung, P. C., & Goldstein, G. 1980 Human T lymphocytes of inducer and suppressor type occupy different microenvironments. *Nature* (London) 288:81-4.
- Keren, D. F., 1992 Antigen processing in the mucosal immune system. *Immunology* 4:271-76.
- Lefrancois, L. 1991 Extrathymic differentiation of intraepithelial lymphocytes: generation of a separate and unequal T-cell repertoire. *Immunol. Today* 12:436-38.

- Masson, S. D., & Perdue, M. H. 1990 Changes in distribution of Ia antigen on epithelium of the jejunum and ileum in rat infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. *Clin. Immunol. Immunopatol.* 57:83-95.
- Mayer, L., & Shlien, R. 1987 Evidence for function on Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J. Exp. Med.* 166: 1471-83.
- Mayrhofer, G., & Spargo, L. D. J. 1990 Distribution of class II major histocompatibility antigen in enterocytes of the rat jejunum and their association with organelles of the endocytic pathway. *Immunology*70:11-9.
- Mowat, A. M. 1990 Human intraepithelial lymphocytes. *Springer Semin. Immunopathol.* 12:165-90.
- Owen, R. L. 1977 Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: An ultrastructural study. *Gastroenterology*72:440-51.
- Soesatyo, M., 1992 *The Immune Response in the Gut*. PhD. thesis, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Soesatyo, M., Van den Dobbelsteen, G. P. J. M., Van Rees, E. P., Biewenga, J. & Sminia, T. 1993 The in vivo antibody response in rat gut-associated lymphoid tissue (GALT) after immunization with bacterial polysaccharide antigen. *Res. Immunol.* 144:121-8.
- Steiniger, B., Falk, P., Lohmuller, M., & Van der Meide, P. H. 1989 Class II MHC antigen in the rat digestive system. Normal distribution and induced expression after interferon-gamma treatment in vivo. *Immunology* 68:507-13.
- Van Rees, E. P., Soesatyo, M., Van der Ende, M., & Sminia, T. 1993 Macrophages and dendritic cells in rat colon in experimental inflammatory bowel disease In: E. W. A. Kamperdijk, P. Nieuwenhuis, E. C. M. Hoefsmit (eds) *Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology*, pp.605-10. Plenum Press, New York.
- Weinstein, P. D., & Cebra, J. J. 1991 The preference for switching to Ig A expression by Peyer's patch germinal center B cells is likely due to the intrinsic influence of their microenvironment. *J. Immunol.* 147:4126-35.
- Wilson, A. D., Bland, P. W., & Stokes, C. R. 1990 Expression and distribution of Ia antigen in the murine small intestine. Influence of environment and cholera toxin. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 91:348-53.
- Zhang, Zhengyi, & Michael, J. G. 1990 Orally inducible immune unresponsiveness is abrogated by IFN-gamma treatment. *J. Immunol.* 144(11):4163-5.
-