

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA) GENE IN DENGUE INFECTION

Ety Apriliana

Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Universitas Lampung

Abstract

The geographic distribution of the Dengue Virus (DENV) and the incidence of the viral infection have grown fast in recent decades, and dengue fever is considered to be one of the most important reemerging tropical diseases. The majority of dengue infections are subclinical; however, the clinical manifestations of dengue infection range from the benign, self-limited Dengue Fever (DF) to a vasculopathy syndrome known as Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) that can lead to hypovolemic Dengue Shock Syndrome (DSS). Several epidemiological studies indicated that genetic factors constitute important components in disease susceptibility. Several human HLA class I and II alleles are associated with development of DHF. The human leukocyte antigen alleles have been implicated as probable genetic markers in predicting the susceptibility and/or protection to severe manifestations of DENV infection. [JuKe Unila 2014; 4(8):240-244]

Keywords: *allele, dengue, DHF, DSS, HLA*

Pendahuluan

Demam berdarah dengue (DBD) dan Sindrom Syok Dengue (SSD) merupakan penyakit infeksi yang masih menimbulkan masalah kesehatan di negara berkembang, khususnya Indonesia. Infeksi virus Dengue menyebabkan 100 sampai 500 juta kasus setiap tahun pada lebih dari 100 negara, di mana menyebabkan 40 juta infeksi dengan manifestasi klinik yang jelas dan 20.000 kematian setiap tahunnya.¹

Sejak tahun 1962, di Indonesia sudah mulai ditemukan penyakit yang menyerupai demam berdarah Dengue yang terjadi di Filipina (1953) dan Thailand (1958). Dan baru pada tahun 1968 dibuktikan dengan pemeriksaan serologis untuk pertama kalinya. Sejak saat itu, tampak jelas kecenderungan peningkatan jumlah penderita dan tersangka. Demikian juga dengan makin meluasnya penyakit tersebut, yang terlihat dari penyebarannya di semua kota di seluruh Indonesia. Di Indonesia,

lebih dari 35% penduduknya tinggal di daerah perkotaan. Pada tahun 2007, dilaporkan terdapat 150.000 kasus (merupakan angka tertinggi), di mana 25.000 kasus terjadi di Jakarta dan Jawa Barat. *Case fatality rate* diperkirakan mencapai 1%.²

Manifestasi klinik infeksi dengue bervariasi, mulai dari yang ringan berupa demam akut yang disebut sebagai *Dengue Fever* (DF), hingga manifestasi klinik yang berat dan mengancam jiwa yang disebut *Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome* (DHF/DSS). Manifestasi klinik yang berat sangat dikaitkan dengan infeksi sekunder oleh serotipe virus Dengue yang berbeda dan dengan infeksi primer pada bayi yang dilahirkan oleh ibu yang memiliki imunitas terhadap virus Dengue.²

Paparan oleh virus Dengue dapat menyebabkan munculnya berbagai respon imunologi yang dikendalikan oleh genetik. Variasi respon imun

tersebut, antara lain berupa aktivasi sel T, sel B dan sel *natural killer* (NK), *antibody*, dan berbagai jenis sitokin. Berbagai macam respon imun tersebut dapat bersifat protektif atau sebaliknya membahayakan individu yang terpapar oleh virus Dengue.³ Terdapat empat serotipe virus Dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Gejala klinik pada infeksi dengue bervariasi, dapat hanya berupa DF yang ringan, hingga yang lebih berat berupa DHF atau DSS.²

Terdapat beberapa hipotesis yang menjelaskan patogenesis infeksi virus Dengue, yaitu *antibody dependent enhancement* (ADE), reaksi silang sel T memori dengan serotipe tertentu, dan virulensi virus.⁴⁻⁶ Ketiga hal tersebut dapat meningkatkan *viral load* dan memicu badai sitokin dan aktivasi sistem komplemen, sehingga menghasilkan DHF/DSS. Mekanisme patogenesis DHF/DSS dan hubungan antara *viral load*, badai sitokin, dan aktivasi komplemen masih belum diketahui secara pasti. Selain itu, faktor genetik *host* juga berperan dalam patogenesis infeksi dengue, yang terlihat dari polimorfisme yang dijumpai pada beberapa gen yang berperan dalam respon imun *host*.

Teori ADE dalam patogenesis infeksi dengue yang menyebutkan bahwa infeksi oleh satu serotipe pada infeksi primer akan memberikan kekebalan pada infeksi sekunder oleh serotipe tersebut, tetapi tidak terhadap serotipe lainnya. Pada hipotesis teori ADE, virulensi virus dan imunopatogenesis yang diperantarai interferon menjadi tidak tepat untuk menjelaskan patogenesis manifestasi klinis infeksi dengue. Sehingga, diduga faktor genetik, seperti alel HLA, berperan penting dalam *susceptibility* atau proteksi terhadap infeksi dengue.⁷

1. Etiologi Infeksi Dengue

Virus Dengue merupakan virus RNA untai tunggal kecil dan terdapat empat serotipe berbeda. Keempat serotipe virus Dengue tersebut termasuk dalam genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. Partikel virus matur berbentuk sferis dengan diameter 50 nm mengandung beberapa kopi dari tiga protein struktural, dua lapis membran berasal dari *host*, dan satu kopi genom RNA untai tunggal positif *sense*. Genom diuraikan oleh protease dari *host* dan virus menjadi tiga protein struktural, yaitu kapsid C, prekursor *membrane* prM, dan *envelope* E, serta tujuh protein non-struktural NS.²

Genotipe yang berjauhan atau berdekatan telah diidentifikasi pada masing-masing serotipe. Seleksi pemurnian merupakan hal yang dominan terjadi pada evolusi virus Dengue, sehingga hanya virus yang cocok untuk manusia dan vektor yang dapat bertahan. Diantaranya, genotipe Asia dari DEN-2 dan DEN-3 merupakan genotipe yang paling sering berkaitan dengan penyakit serius akibat infeksi Dengue sekunder.^{8,9} Keragaman dalam genotipe virus (*quasispecies*) juga ditemukan pada *host* manusia.²

Berbagai serotipe virus Dengue ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* yang terinfeksi, terutama *Aedes aegypti*. Nyamuk ini merupakan spesies tropis dan subtropis yang tersebar luas di dunia, terutama pada 35°LU dan 35°LS. *Aedes aegypti* relatif jarang dijumpai pada ketinggian di atas 1.000 meter. Tahap imatur nyamuk tersebut dapat dijumpai di habitat tempat penampungan air, terutama kontainer buatan yang digunakan manusia sebagai peralatan sehari-hari di dalam rumah. Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar nyamuk betina

menghabiskan waktunya di dalam atau di sekitar rumah hingga menjadi nyamuk dewasa. Pada *outbreak* infeksi Dengue juga berperan nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* dan beberapa spesies *Aedes scutellaris* kompleks. Beberapa dari spesies-spesies tersebut memiliki ekologi, perilaku, dan distribusi geografis tertentu. Pada abad sekarang, *Aedes albopictus* menyebar dari Asia ke Afrika, Amerika, dan Eropa melalui perdagangan internasional, yang menggunakan *tyres* di mana telur tersimpan ketika menampung air hujan. Telur-telur ini masih tetap dapat hidup hingga beberapa bulan walaupun tanpa air.²

2. Patogenesis Infeksi Dengue

● Tropisme Virus Dengue

Tropisme virus Dengue pada sel dan jaringan memberikan dampak pada manifestasi klinik infeksi virus Dengue. Belum adanya hewan coba yang tepat menyebabkan sulitnya memahami tropisme virus Dengue dengan lebih tepat. Berdasarkan data *in vitro* dan penelitian, dengan melakukan autopsi, diduga terdapat tiga sistem organ yang berperan penting dalam patogenesis DHF/DSS, yaitu sistem imun, hati, dan sel endotel yang melapisi pembuluh darah.⁷

● Virulensi Virus

Berdasarkan hipotesis virulensi virus, strain DENV tertentu berkaitan dengan manifestasi klinik yang lebih berat. Serotipe DENV diklasifikasikan menjadi genotipe yang berbeda berdasarkan variasi nukleotida. Perbedaan genetik virus berhubungan dengan virulensi yang berbeda. *Outbreak* DHF pertama di Amerika terjadi pada tahun 1981, di mana koinsiden dengan masuknya genotipe

DEN-2 Asia Tenggara yang kemungkinan lebih virulen, di mana genotipe DEN-2 yang kurang virulen sudah menyebar sebelumnya.¹¹

Viral load pada darah lebih tinggi pada pasien DHF dibandingkan DF. Strain DEN-2 memiliki indeks efusi pleural dibandingkan infeksi oleh serotipe lainnya di Thailand.⁷

● Aktivasi Sistem Komplemen

Sistem komplemen merupakan salah satu komponen imunitas humoral utama dari sistem imun alami dan sangat berpengaruh terhadap sistem hemostatis sebagai pertahanan pertama terhadap patogen. Pada infeksi dengue, terjadi peningkatan komponen C3a dan C5a dalam plasma, yang diikuti dengan penurunan jumlahnya pada keadaan DSS.⁷

● Faktor Genetik Host

Perbedaan tingkat keparahan penyakit dapat dilihat pada tingkat individu maupun populasi. Beberapa penelitian epidemiologi mengindikasikan bahwa faktor genetik merupakan komponen yang berperan dalam kerentanan terhadap infeksi dengue. Beberapa alel HLA kelas I dan kelas II berhubungan dengan terjadinya DHF. Faktor genetik yang berperan dalam terjadinya DHF atau DSS, antara lain polimorfisme reseptor vitamin D, polimorfisme FcγRIIa, G6PD, MBL2, TGF-β, polimorfisme TNF-α308A, CTLA-4, transporter yang berkaitan dengan presentasi antigen dan antigen platelet, polimorfisme DC-SIGN, HLA kelas I alel A*01, A*207, A*24, B*07, B*46, B*51, HLA kelas II alel DQ*1, DR*1, DR*4.⁷

3. Gen HLA

Gen HLA terletak pada lengan pendek kromosom manusia ke-6,

merupakan cluster dari 400 gen yang disebut *major histocompatibility complex* (MHC). Di dalamnya terdapat tiga lokus MHC yang diekspresikan secara fungsional terlibat dalam respon imun alami dan adaptif terhadap mikroba. Yaitu mencakup gen yang mengkode molekul HLA kelas I dan kelas II klasik, di mana fungsi biologisnya adalah untuk mempresentasikan peptida-peptida pendek dari mikroba kepada reseptor sel T CD8+ dan CD4+ yang spesifik terhadap antigen. Molekul HLA kelas I juga dikenali oleh grup reseptor lainnya yang menentukan suatu sel yang terinfeksi virus akan mengalami lisis spontan oleh aktivitas sel NK. Dengan demikian molekul HLA merupakan elemen pengenalan yang berperan penting pada respon imun alami dan adaptif terhadap virus.¹⁰

Gen-gen yang mengkode HLA kelas I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) dan HLA kelas II (HLA-DP, HLA-DQ, dan HLA-DR) merupakan genom yang paling polimorfik pada manusia. Masing-masing lokus mengkode ratusan alel, yang mengindikasikan bahwa lokus HLA masih mungkin mengalami perubahan akibat tekanan selektif pada mikroba.¹⁰

Pada level populasi, lokus HLA menunjukkan perbedaan yang bermakna pada frekuensi alelnya, baik perbedaan di dalam maupun antar grup etnis. Polimorfisme yang ekstrim pada gen HLA kelas I dan kelas II memberikan pengaruh yang besar terhadap fungsi biologis produk-produknya. Sebagian besar polimorfisme menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap asam amino pada domain yang pertama dan kedua protein ekstra seluler molekul HLA, yang mempengaruhi pengikatan dan presentasi selanjutnya pada peptida mikrobial kepada sel T

spesifik antigen. Alel pada HLA-A, -B, -DR, -DQ, dan -DP mempresentasikan peptida yang berasal dari virus Dengue kepada sel T CD8+ dan CD4+ spesifik antigen. Virus Dengue juga mempengaruhi regulasi ekspresi HLA pada sel yang terinfeksi. Sehingga molekul HLA kelas I dan II sangat berperan dalam respon imun terhadap virus Dengue, sehingga menjadikannya sebagai bahan penelitian genetik yang menarik.¹⁰

4. Gen HLA dan Hubungannya dengan Infeksi Dengue

Dengan telah diketahuinya sekuens genom manusia, maka saat ini dapat dilakukan skrining genetik untuk mengetahui adanya hubungan dengan penyakit infeksi melalui metode molekular. Terdapat dua metode yang banyak dilakukan saat ini, yaitu melalui analisis gen kandidat yang diduga berperan atau skrining genom manusia dengan marker tertentu. Saat ini metode pendekatan dengan gen kandidat digunakan pada penelitian kohort pada pasien infeksi dengue, dan lokus gen yang diduga adalah lokus gen yang mengkode HLA.¹⁰

Pada penelitian yang dilakukan di populasi Srilanka, diketahui bahwa alel HLA-A*31 berhubungan signifikan dengan terjadinya *shock* pada infeksi dengue. Alel HLA-A*26 tidak dijumpai pada pasien yang menderita DSS. HLA-A*26 menurunkan risiko terjadinya DSS. HLA-B*15 dan HLA-B*51 didapatkan meningkat 2,5 kali pada pasien DSS dibandingkan dengan infeksi Dengue tanpa *shock*. HLA-DRB1*08 berkaitan erat dengan terjadinya *shock*, sementara HLA-DRB1*04 memiliki efek protektif terhadap terjadinya DSS. Tidak ada perbedaan yang bermakna

frekuensi alel HLA-DQB1 pada penderita infeksi dengue dengan atau tanpa *shock* pada populasi normal.¹¹

Penelitian tentang hubungan antara infeksi Dengue dan gen HLA pada populasi Brasil diketahui bahwa HLAB*44 berhubungan dengan peningkatan kerentanan perjalanan penyakit menjadi DHF oleh *strain* DENV-3. Sedangkan HLA-DR*13 berhubungan dengan resistensi infeksi sekunder oleh DENV-3.¹²

Penelitian pada populasi Malaysia, HLA-B*53 kemungkinan berperan dalam kerentanan terhadap infeksi Dengue, sedangkan HLA-A*03 and HLA-B*18 memiliki kemampuan proteksi dari keparahan penyakit.¹³

Simpulan

Faktor genetik merupakan komponen yang berpesan dalam kekebalan terhadap infeksi dengue. Beberapa alel HLA kelas I dan kelas II berhubungan dengan terjadinya DHF, dan berperan dalam tingkat keparahan infeksi dengue.

Daftar Pustaka

1. Dengue Vaccine Initiative. Disease burden [internet]. Hanoi: Dengue Vaccine Initiative; 2012 [disitasi 2014 Sep 08]. Tersedia dari: <http://www.denguevaccines.org/disease-burden>.
2. World Health Organization. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: Wolrd Health Organization; 2009.
3. Rothman AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. J Clin Invest. 2004; 113:946-51.
4. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: challenges to molecular biology. Science. 1988; 239:476-81.
5. Rothman AL. Immunity to Dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. Nat Rev Immunol. 2011; 11:532-43.
6. Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. Clin Infect Dis. 2007; 44:1462-6.
7. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. Clinl Microbiol Review. vol 2009; 22(4):564-81.
8. Leitmeyer KC. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. Journal of Virology. 1999; 73(6):4738-47.
9. Lanciotti RS, Lewis JG, Gubler DJ, Trent DW. Molecular evolution and epidemiology of Dengue-3 viruses. Journal of General Virology. 1994; 75(Pt 1):65-75.
10. Stephens HAF. HLA and other gene associations with Dengue disease severity. Dalam: Rothman AL, editor. Dengue virus: current topics in microbiology and immunology (book 338). New York: Springer Publisher; 2009.
11. Malavige GN, Rostron T, Rohanachandra LT, Jayaratne SD, Fernando N, De Silva AD, et al. HLA class i and class ii associations in dengue viral infections in a Sri Lankan population. PLoS One. 2011; 6(6):e20581.
12. De Alencar LXE, Braga-Neto UM, Nascimento EJM, Cordeiro MT, Silva AM, De Brito CAA, et al. HLA-B*44 is associated with dengue severity caused by DENV-3 in a Brazilian population. J Trop Med. 2013; 2013:11.
13. Appanna R, Ponnampalavanar S, Lum Chai See L, Sekaran SD. Susceptible and protective HLA class 1 alleles against Dengue fever and Dengue hemorrhagic fever patients in a Malaysian population. PLoS ONE. 2010; 5(9):e13029.