

Karakterisasi efek alfa fetoprotein terhadap sel dendritik dan fungsinya = Characterization of alpha fetoprotein effects on dendritic cell and its functions

Jeremiah Suryatenggara, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20446054&lokasi=lokal>

Abstrak

Publikasi terakhir menunjukkan bahwa AFP menyebabkan disfungsi sel dendritik asal monosit MDDC sebagai antigen presenting cell APC . Disfungsi ini memiliki ciri seperti berkurangnya ekspresi beberapa molekul permukaan sel dan sitokin yang berperan penting dalam fungsi sebuah sel dendritik mature mDC . AFP juga, dalam peranannya sebagai faktor sel tumor, meningkatkan toleransi terhadap sel tumor dengan cara menginduksi fungsi regulatori dari sistem imun. Tujuan studi ini adalah untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas lagi tentang efek AFP terhadap DC dalam aktivasi respon imun antitumor dan induksi toleransi imun terhadap tumor. Metode: Sel monosit dikultur dalam medium yang mengandung GM-CSF dan IL-4 dan diinkubasi selama 6 hari agar berdiferensiasi menjadi DC immature imDC . AFP ditambahkan pada kelompok perlakuan di awal kultur. Di hari ke-6, dilakukan pengamatan kontak induksi antara LPS dan imDC dengan LPS binding assay menggunakan flow cytometry. DC mature mDC kemudian diperoleh dengan cara penambahan lipopolysaccharide LPS ke kultur dan inkubasi selama 48 jam. Di hari ke-8 dilakukan pengamatan molekul permukaan DC berdasarkan analisa ekspresi HLA-DR, CD11c, CD40, CD83, CD80, dan CD86 menggunakan flow cytometry. Di hari yang sama, juga dilakukan kuantifikasi sitokin TGF- β pada medium kultur dengan metode ELISA. Sel dendritik selanjutnya dikulturkan bersama dengan PBMC autolog dalam kultur MLR selama 5 hari. Di hari ke-13, proliferasi sel T naive CD4 yang diinduksi oleh DC diamati berdasarkan dilusi Carboxyfluorescein succinimidyl ester CFSE menggunakan flow cytometry. Hasil: Penambahan AFP pada awal kultur MDDC menurunkan jumlah kontak induksi antara LPS dan imDC, menurunkan ekspresi molekul fungsional HLA-DR, CD40, CD80, CD86, dan CD83 pada permukaan mDC, meningkatkan kuantitas sekresi sitokin TGF- β oleh DC, dan menurunkan jumlah proliferasi total sel T CD4 naive yang diinduksi oleh DC. Kesimpulan: AFP mempengaruhi karakteristik dan fungsi kerja DC melalui berbagai cara pada tahap yang berbeda-beda, yang secara garis besarnya menurunkan respon imun tipe efektor dan meningkatkan respon imun tipe regulator. Hal ini diyakini mengakibatkan toleransi terhadap antigen, yang bersifat mendukung survivabilitas sel tumor pada kasus HCC dengan kadar AFP tinggi.

.....

Recent publications showed that AFP causes the dysfunction of monocyte derived dendritic cell MDDC as in its role as antigen presenting cell APC . This dysfunction is characterized by the lack of expression of several stimulator molecules and cytokines that play important roles in the function of mature dendritic cells mDC . AFP also, in its role as a tumor factor, promotes tolerance towards tumor cells by inducing regulatory functions of the immune system. The purpose of this study is to obtain a clearer picture regarding effects of AFP in the stimulation of antitumor immune response and the induction of immune tolerance towards tumor. Methods Monocytes was cultured in medium contains GM CSF 800 ng ml and IL 4 1000 ng ml and incubated for six days to generate immature DC imDC . AFP was added into the treatment group at the beginning of the culture. On the 6th day, induction contact between LPS and imDC was observed with LPS

binding assay by flow cytometry. Mature DC mDC was generated by addition of lipopolysaccharide LPS into the culture and incubation for another 48 hours. On the 8th day, DC surface markers was observed based on the expression of HLA DR, CD11c, CD40, CD83, CD80, and CD86 by flow cytometry. On the same day, cytokine TGF in the medium was also quantified by ELISA method. Dendritic cells are then combined with autologous PBMC in MLR culture for 5 days. On the 13th day, the proliferation of DC induced naive CD4 T cells was observed based on CFSE dilution by flow cytometry. Results Addition of AFP in early MDDC culture decreases the induction contact between LPS and imDC, decreases the expressions of functional molecules HLADR, CD40, CD80, CD86, and CD83 on mDC surface, increases the quantity of cytokine TGF secretion by DC, and decreases the total proliferation of DC induced naive CD4 T cells. Conclusion AFP alters characteristics and functions of DC through various ways and within different phases, which decreases the effector immune responses and increases the regulatory immune response in overall. This allegedly leads to tolerance towards antigens and is supportive towards the survivability of tumor cells in cases of HCC patients showing high level of AFP.