

## PERAN HEAT SHOCK PROTEIN (HSP) TERHADAP PENYAKIT RONGGA MULUT

Theresia Indah Budhy S, Istiati K, Soehardjo

Bagian Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga

### Abstract

#### The Role of Heat Shock Protein (HSP) in Oral Disease

Heat Shock Protein (HSP) is a molecular chaperone that prevents stress induced aggregation of partially denatured proteins and promotes their return to native conformations when the condition is favorable. As molecular chaperones, the HSP protect protein structure and activity, thereby preventing disease, but they may contribute to cell malfunction if they are perturbed. Intracellular quantities and cellular localization of HSP was changed in response to anoxia/hypoxia, heat and oxidation, and in relation to pathological status. This review discusses the role of HSP in several human medical condition particularly in oral mucosa. *Indonesian Journal of Dentistry 2006; Edisi Khusus KPPIKG XIV:435-438*

Key word : heat shock proteins, oral mucosa, oral disease

### Pendahuluan

Heat shock proteins (HSP) adalah protein stress yang dapat timbul pada semua jenis sel. Pada keadaan normal HSP berperan sebagai molekul *chaperone*.<sup>1-3</sup> Molekul *chaperone* adalah protein yang berperan terhadap pembentukan struktur protein dan keadaan ini disebut *protein folding*. Selain berperan terhadap *protein folding*, molekul tersebut juga berperan untuk stabilisasi dan pencegahan penggabungan beberapa protein.<sup>4</sup> Apabila proses pembentukan struktur berjalan tanpa gangguan, maka HSP akan berfungsi dengan baik dan terbentuk struktur protein *folding* dengan tepat. Sebaliknya, apabila proses tersebut terganggu, maka HSP tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik dan terbentuk struktur protein yang tidak tepat atau *misfolding*.<sup>5</sup>

Pada proses *folding* protein, berbagai gangguan yang dapat mempengaruhi ekspresi HSP adalah

*stressor*. Berbagai *stressor* tersebut adalah antara lain anoksia atau hipoksia, panas dan oksidasi, virus, bakteri, atau radiasi.<sup>4,6</sup> Pada saat sel mengalami stress, maka HSP akan mengalami peningkatan ekspresi karena HSP tersebut berusaha melindungi sel agar tidak terjadi perubahan pembentukan struktur protein. Bila terjadi perubahan pada saat *folding* protein maka tubuh berusaha mempertahankan homeostasis melalui berbagai mekanisme yaitu dengan perbaikan dan denaturasi protein.<sup>7-10</sup>

### Folding Protein

*Folding* protein adalah proses pembentukan struktur protein menjadi protein yang *mature* sesuai dengan bentuk yang benar. Proses tersebut dimulai sejak pembentukan struktur linier protein sampai terjadinya protein yang *mature folded*.<sup>11,12</sup> Bentuk linier protein tersebut terdapat dalam mRNA

kemudian akan ditranslasi. Pada perubahan dari transkripsi ke dalam translasi diperlukan kondisi temperatur panas, oleh karena itu dibutuhkan gen pengatur panas antara lain *heat shock*. Setelah ditranslasi kemudian ditransfer ke ribosom oleh tRNA.<sup>13</sup> Selanjutnya terjadi proses pembentukan struktur protein di ribosom. Hasil proses tersebut, berupa *mature folded*, adalah bentuk protein yang berada dalam struktur yang tepat sehingga dapat melakukan fungsi dengan baik dan benar secara normal.<sup>14,15</sup> Selama proses pembentukan protein tersebut ada tiga mekanisme yang dapat terjadi yaitu, 1) pembentukan struktur protein di ribosom kemudian ditransfer ke mitokondria sampai terjadi *mature folded*, 2) pembentukan *mature folded* masih memerlukan *chaperone* sekunder, 3) pembentukan protein secara langsung terbentuk *mature folded* di ribosom.<sup>1,16</sup>

### **Misfolding Protein**

*Misfolding* protein adalah proses pembentukan struktur protein yang tidak sesuai dengan bentuk yang benar. Keadaan ini menyebabkan protein tersebut tidak dapat berfungsi dengan benar. Pada keadaan ini sel mempunyai mekanisme untuk mengatasi masalah tersebut dengan cara perbaikan dan didenaturasi protein.<sup>13</sup> Pada proses perbaikan tersebut protein yang tidak sesuai tersebut akan dibentuk kembali menjadi struktur yang benar oleh *chaperones*. Selain itu, protein yang tidak sesuai tersebut akan didenaturasi dengan cara aktivasi ubiquitin; gabungan antara ubiquitin dengan protein tersebut akan transaktivasi protease. Keadaan ini akan meningkatkan fungsi protease untuk melakukan denaturasi protein, sehingga menjadi fragmen peptida yang kemudian difagositosis.<sup>13,16</sup>

### **Berbagai Tipe HSP**

Terdapat berbagai tipe HSP, antara lain HSP20, HSP25/27, HSP 60, HSP70, dan HSP90.<sup>15</sup> HSP20 didapatkan lebih 1,3% dari total protein seluler jaringan vertebrata, terutama terletak di otot. Ekspresi HSP tersebut berhubungan dengan kontraksi otot. Pada keadaan normal HSP ini terletak tersebar di sitosol, namun dalam keadaan stress karena panas akan berpindah ke fraksi membran.

HSP25/27 termasuk dalam *small HSP* karena protein ini homolog dengan berat molekul 15-30 kDa. HSP ini terletak pada sitosol dalam keadaan normal dan pada keadaan stress akan berpindah ke inti sel.

HSP60 banyak ditemukan pada bakteri, kloroplas tanaman, dan mitokondria sel hewan. Bekerja bersama dengan HSP lain HSP ini akan mengaktifkan kembali protein yang mengalami denaturasi pada jaringan otot. Protein ini berfungsi untuk menstabilkan protein pada waktu proses pembentukan struktur protein. Pada otot, HSP60 berperan membantu mitokondria untuk meningkatkan aktivitas otot ketika melakukan latihan fisik.

HSP70 tidak diekspresikan pada setiap sel, karena protein ini akan terekspresi bila sel mengalami stress berat. Protein ini berperan sangat besar pada waktu translasi, translokasi, proteolisis dan *folding* protein. Selain itu protein ini akan mencegah penggabungan beberapa protein dan mengaktifkan kembali protein yang mengalami denaturasi. HSP70 terletak di sitosol, mitokondria dan retikulum endoplasma.

HSP90 didapatkan sekitar 2% dari total protein seluler, berfungsi sebagai molekul *chaperone* pada waktu *folding protein*. Protein ini didapatkan pada sitosol, nukleus dan retikulum endoplasma, selain itu didapatkan pada berbagai tipe otot termasuk otot polos.

### **Peran HSP terhadap Berbagai Penyakit**

#### **Alergi**

Alergi merupakan suatu keadaan terjadinya reaksi hipersensitivitas terhadap suatu alergen. Pada keadaan ini respons imun memegang peran penting, oleh karena proses ini terkait erat dengan fungsi sel T sebagai sel imunokompeten.<sup>17</sup> Sel T memegang peran penting dalam reaksi alergi karena akan meningkatkan aktivitas sitokin Th2, sehingga aktivitas interleukin 4 (IL-4) dan interleukin 13 (IL-13) meningkat. Hal ini diperlukan untuk produksi IgE dan hiperplasia sel goblet. Pada saat proses aktivasi IL4 dan IL13 oleh Th2 diperlukan peran HSP.<sup>18</sup> Selama proses tersebut berlangsung, sel T akan menginduksi HSP untuk melakukan aktivasi IL4 dan IL13. Proses ini akan berjalan secara normal, namun ekspresi HSP akan meningkat bila terjadi perubahan respons imun. Keadaan ini menggambarkan bahwa pada reaksi hipersensitivitas tipe I akan terjadi peningkatan ekspresi HSP.

#### **Keradangan**

Radang atau inflamasi merupakan reaksi tubuh untuk melawan jejas agar dapat dihilangkan<sup>1,16</sup>. Jejas tersebut dapat berupa virus, bakteri, radiasi, panas. Reaksi inflamasi ini dikaitkan dengan proses

*release, repair*, denaturasi, dan fagositosis terhadap jejas.<sup>1</sup> Mekanisme inflamasi tergantung pada jenis dan besarnya jejas. Pada jejas yang bersifat letal dapat menyebabkan gangguan proses inflamasi, selain itu jenis jejas yang persisten bisa menyebabkan kegagalan proses inflamasi. Pada saat terjadi proses inflamasi peran HSP sangat diperlukan untuk membantu aktivitas protein yang terlibat. Mengingat hal tersebut maka pada keadaan radang akan diekspresikan HSP lebih banyak. Rongga mulut merupakan pintu masuk dari saluran pencernaan oleh karena itu kemungkinan mengalami inflamasi sangat besar. Berbagai lesi yang terjadi karena infeksi *Candida albicans* diekspresikan HSP90 lebih banyak. Selain itu pada lesi tuberkulosis (TBC) ditemukan ekspresi HSP 60 dan 70 lebih besar. Pada lesi sipilis yang ditemukan di rongga mulut juga diekspresikan HSP60 yang besar. Hal ini karena HSP tersebut mempunyai *binding site* pada sel imunokompeten yang berperan terhadap proses inflamasi seperti sel T.<sup>11,19</sup>

#### **Keganasan Rongga Mulut**

Di rongga mulut dapat ditemukan berbagai jenis keganasan, salah satu yang paling sering ditemukan adalah karsinoma sel skuamosa. Jenis keganasan ini didapatkan hampir 85-90%.<sup>20</sup> Berbagai variasi penyebab dan heterogenitas sel kanker serta faktor genetik yang kompleks menyebabkan sulit penanganan terhadap kanker.<sup>20</sup> Penyebab kanker tersering adalah virus, bahan karsinogenesis dan radiasi.<sup>1,16</sup> Pada proses kejadian kanker terdapat berbagai tahapan mekanisme yang disebut *multi hits*.<sup>21</sup> Mekanisme tersebut diatur oleh beberapa gen, bila terjadi mutasi gen pada *multi hits* tersebut maka akan terjadi akumulasi mutasi. Bila terjadi mutasi gen maka dapat terbentuk protein yang tidak sesuai atau *misfolding*. Oleh karena itu pada kanker akan diekspresikan protein HSP lebih banyak. Hal ini karena peran HSP sangat besar untuk memperbaiki protein yang rusak tersebut. Peran HSP terhadap mekanisme karsinogenesis selain pada tahap translasi protein juga waktu *repair* dan denaturasi. HSP juga diperlukan untuk menjaga temperatur sel pada proses *folding* protein, bila terjadi gangguan temperatur maka akan terjadi perubahan struktur dan fungsi protein. Keadaan ini akan memicu progresivitas kanker. Pada kanker yang disebabkan oleh virus akan diekspresikan HSP lebih banyak karena HSP dapat berasosiasi dengan protein produk virus seperti virus Simian 40 (SV40). Selain itu HSP70 mempunyai *binding site* dengan p53 mutan. Seperti diketahui bahwa p53 merupakan protein yang sangat berperan terhadap karsinogenesis untuk pengatur

proliferasi dan apoptosis sel. Mengingat hal tersebut bila pada kanker terjadi ekspresi p53 mutan yang berlebihan maka ekspresi HSP70 juga meningkat.<sup>1,16,21</sup>

#### **Kesimpulan**

*Heat Shock Protein* sangat besar fungsinya terhadap kejadian beberapa lesi rongga mulut seperti, kandidosis, TBC, sipilis, dan kanker. Pada keadaan tersebut akan diekspresikan HSP lebih banyak terutama HSP60, HSP70, HSP90, namun tidak menutup kemungkinan akan diekspresikan jenis HSP yang lain. Oleh karena itu disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan spesivitas protein tertentu pada berbagai jenis penyakit di rongga mulut. Dengan harapan agar HSP yang spesifik tersebut dapat digunakan untuk pengembangan terapi dan diagnosis dini.

#### **Daftar Acuan**

1. Robin ? and C.... *Pathologic Basis of Disease* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 33-7, 47-85
2. Anonymous. *Folding Protein*. Available from <http://www.folding.com>. Accessed 2005.
3. Anonymous *Heat Shock Protein, Basic*. Available from <http://www.antigenic.com>. Accessed 2005
4. Melcher U. Protein Folding. *Molecular Genetics*. 1999;pp.253
5. Carver JA. Binding and Aggregation. The Role Chaperone Protein. *Aus J Chem* 56; 5: 35-67
6. Craig EA, Gambil L, Nelson RJ. Heat Shock Protein, Molecular Chaperones of Protein Biogenesis. *Microbiol Rev* 1993; 57(2): 402-14
7. Ellen A. Chaperone Signaling Pathway. *Molecular Chaperones as Stress-sensing Heat Shock Protein. J Cell Sci* 2002; 115: 2806-16
8. Laplane AF, Veronique M, Francois AA, Landry J, Li H, Morrow G, Tanguy RM. Expression of Heat Shock Protein in Mouse skin During Wound Healing. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 1291-302
9. Goldman B. *Heat Shock Protein Vaccine Potential. From Basics Science Breakthroughs to Feasible Personalized Medicine*. Kota terbit?, Penerbit? 1998: 1-3
10. Huiitinen ?. Autoimmunity to Human Heat Shock Protein 60. Clamydia, Pneumonia Infections, and Inflammation in Predicting Coronary Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2002; pp. 431
11. Jacob U, Gastel M, Engel K, Buchner JS. Heat Shock Protein Are Molecular Chaperones. *J Biol Chem*. 1993; 26: 1517-20

12. Milton J. Heat Shock Protein. *The J Biol Chem* 1990; 256(2): 1211-14
13. Lewin B. Response Elements Are Recognized by Activators in Essential Genes. International Edition. United States Of America. Pearson Education Inc. 2006; pp 454-464
14. Parseli D, Saver RT .Induction of Heat Shock Protein Response by Unfolded Protein In Escherichia Coli: Dependent On Protein Level Not Protein Degradation. *Genes and Development*.3.pp 1226-32
15. Nollen and Richard. Heat Shock Protein. *J Sci* 2002; ?; 2809
16. Lowe, James. Basic Of Pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Finlandia. Mosby Lin Cot. 2000. pp 15-59
17. Abbas KA, Lichtman A, Pober J. *Cellular and Molecular Immunology* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. pp 319-56
18. Cossman J. *Molecular Genetic In Cancer Diagnosis*. New York: Elsevier : 19-28
19. Guyton AC, Hall ?. Human Physiology and Mechanism of Disease. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders. 1997: 564-6
20. Budhy TI. Karsinogenesis Karsinoma Sel Skuamosa yang Terinfeksi EBV Berdasarkan Ekspresi p53. c-myc, bcl2. [Disertasi] Surabaya: Program Pasca Sarjana Unair. 2004: 7-22
21. King ?. Biology Of Cancer. 2<sup>nd</sup> ed. Finlandia. Mosby Lin Cot. 2000: 50-66
22. Landry ??. Characteristics of Protein –protein Binding Sites in Protein Interactions and Molecular Chperones. *Biochemist* 601. Accessed at: landry@mailhost.tcs.tulane.edu. Akses?

