

PERAN *TOLL LIKE RECEPTORS (TLRs)* PADA *INNATE IMMUNITY* (*The Role of Toll Like Receptors to Innate immunity*)

Nuzulul Hikmah*, I Dewa Ayu Ratna Dewanti**

Staff of Biomedic Faculty of Dentistry Jember University*

Staff of Oral Medicine Faculty of Dentistry Jember University**

Abstract

TLRS is a homologous protein located at APC membrane cell work as a functional receptor to activate leucocyte lead to induce mentrigger responsimun innate or inflamatory respons against palogenic againt. Functional receptor is associated wuth kinase respons to produce sitokyn and microbial substance. The aim of the study is to examine the respons to produce sitokyn and microbial substance. The aim of the study is to examine the role TLRs on innate immunity it is concluded that the role of TLRS is important functional receptor which activate leucocyte to induce mentrigger respons imun innate or an inflamators respons against patogenic agent.

Keywords : *Toll Like Receptors ; Innate Immunity ;* Respons Inflamatori ; sel APC

Korespondensi (Correspondence) : Nuzul Hikmah, I.D.A. Ratna D., Bagian Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember Jl. Kalimantan 37 Jember 68121, Indonesia, Telp.(0331)333536

TLRs merupakan protein homologous pada membrane sel APC yang berfungsi sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan mentrigger respons imun *innate* atau respons inflamatori dalam melawan patogen. Protein ini ditemukan pertama kali pada *Drosophila* sebagai protein Toll. Reseptor ini terdiri dari daerah yang kaya dengan *leucine* pada ekstrasel dan pada region ekor sitoplasma yang merupakan reseptor dari IL-1 dan IL-8 dan disebut Toll/IL-1 reseptor (TIR) ^{1,2,3}. Reseptor untuk pengenalan terhadap patogen dan produk mikroba akan menimbulkan imunitas *innate* ⁴. Fungsi tersebut dihubungkan dengan reseptor kinase yang kemudian menstimulasi produksi sitokin dan substansi mikrobisidal.

TUJUAN PENULISAN

Tujuan dari penulisan ini adalah mengetahui peran *Toll Like Receptors* pada *Innate Immunity*.

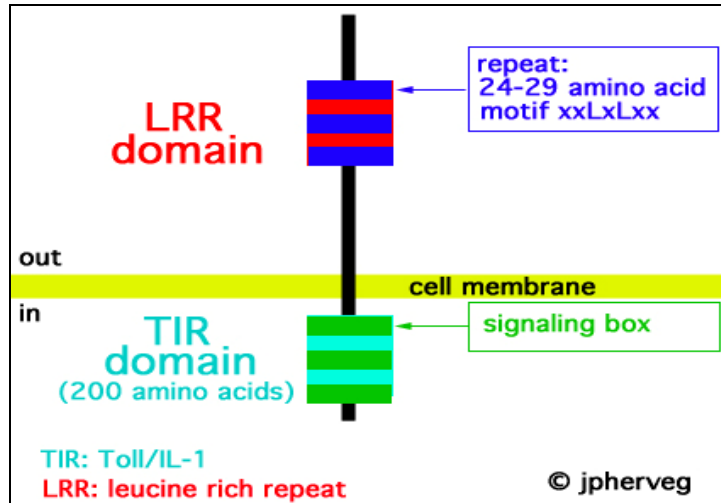
DISKUSI

Sampai saat ini telah 11 jenis TLRs diidentifikasi dari mamalia dan masing-masing menimbulkan respons pada klas berbeda dari infeksi patogen dan diberi nama TLR1 – 11. Semua TLR mengikat ligan yang merupakan komponen mikroba (tabel 1), namun demikian TLR11 belum diketahui ligan yang terikat. Tabel 1 menunjukkan klas-klas TLR tersebut, namun demikian saat ini telah berkembang jenis maupun fungsinya ^{5,6}. Seperti fungsi terhadap *C albicans* telah berkembang, jika sebelumnya disebutkan TLR2, kemudian berkembang dengan TLR4 dengan ligan zymosan dan mannan ⁷.

Tabel 1. Perbedaan *TLRs* pada berbagai macam mikroba

<i>TLR</i>	Ligand	Sumber mikrobial
TLR2	Lipoprotein Peptidoglikan Zymosan LPS Lipoarabinomannan <i>Phosphatidylinositol dimannoside</i> GPI anchor	Bakteri Bakteri gram positif Jamur Leptospira Mikobakterium
TLR3	<i>Double-stranded RNA</i>	Tripanosoma Virus
TLR4	LPS, mannan	Bakteri gram negative, jamur
TLR5	HSFOO	Chlamydia
TLR6	Flagellin CpG DNA	Bermacam-macam bakteri Bakteri, protozoa

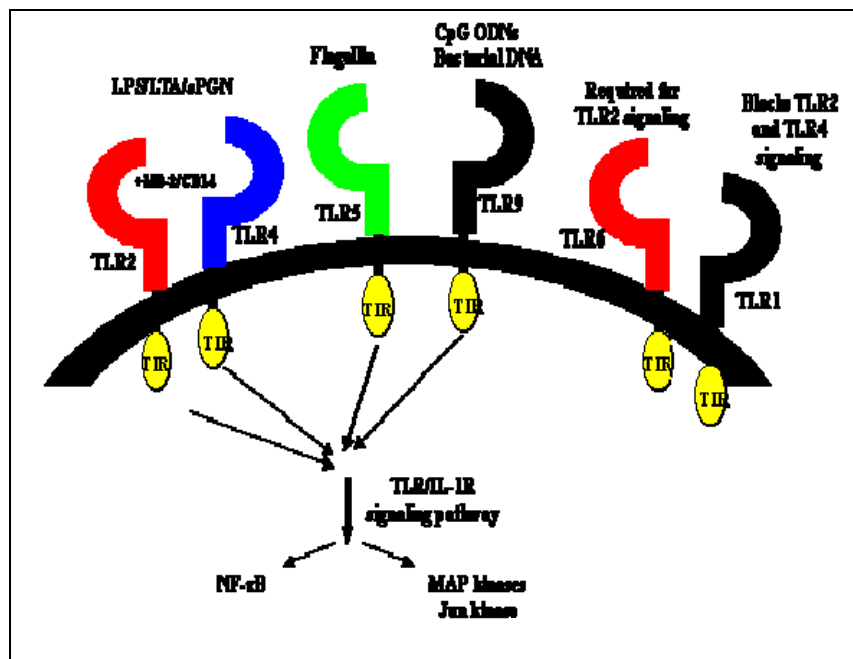
(Sumber ¹⁰)



Gambar 1. Struktur molekul *TLR*¹¹

Keterangan :

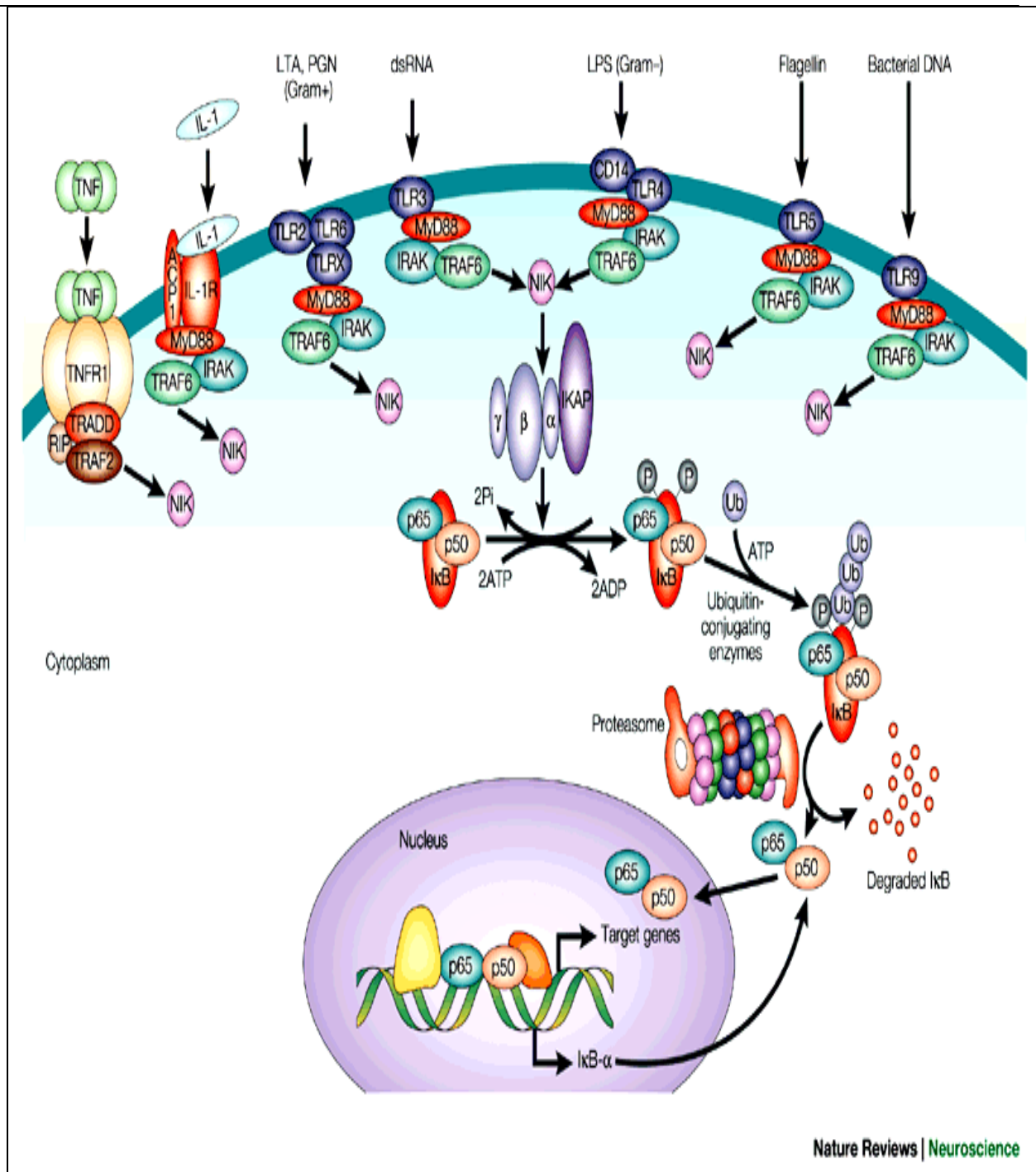
Struktur molekul *TLR* terdiri dari region ekstraseluler (*LRR*) yang kaya *leucine* terdiri 24-29 asam amino dan region intraseluler yang disebut *TIR* terdiri 200 asam amino.



Gambar 2. Pengenalan patogen oleh *TLR*⁹

Keterangan :

Komponen mikroba yang telah dikenali dan terikat pada CD14, *TLR* melalui MD-2, *TIR/IL-1R* akan mengaktifkan *NF-κB* MAP kinases melalui Jun kinases. *TLR2* mengenali mikroba melalui lipopeptida, *TLR1*, *TLR6* bekerjasama dengan *TLR2* untuk membedakan *triacyl* dan *diacyl* lipopeptida. *TLR4* merupakan reseptor terhadap LPS, mannan. *TLR9* spesifik pada pengenalan CpG DNA. *TLR3* untuk pengenalan dsRNA virus, sedangkan *TLR7* dan *TLR8* dikhususkan pada pengenalan flagela.



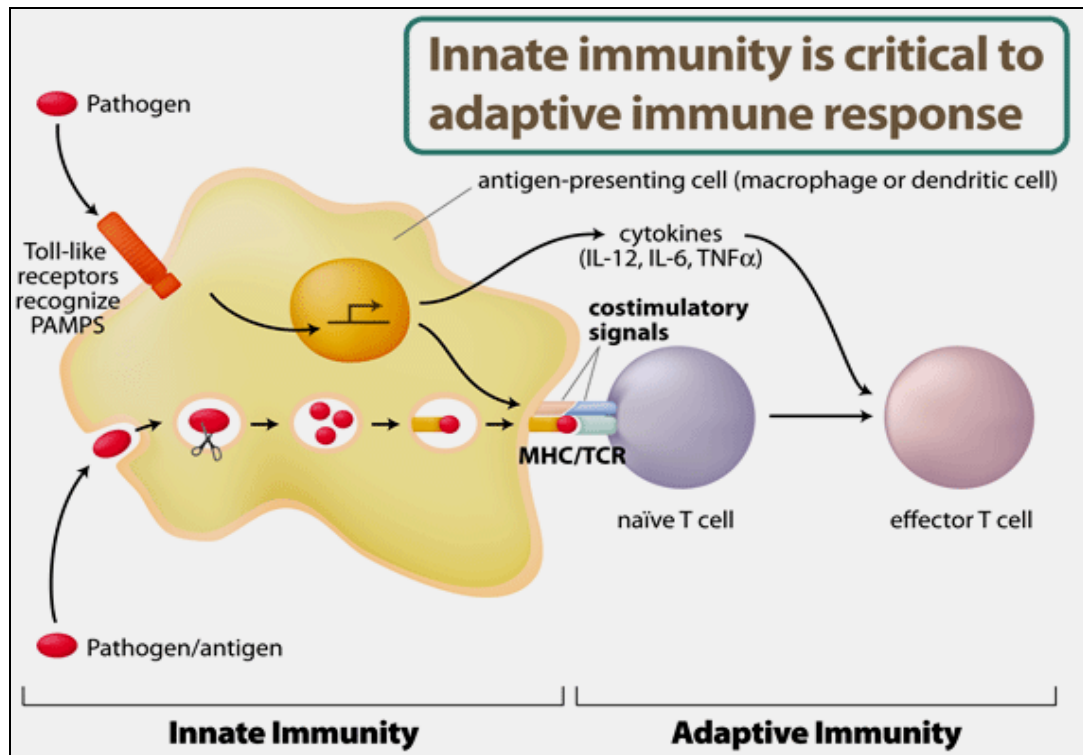
Gambar 3. signal-transduction pathways melalui NFκB¹²

Keterangan :

Komponen mikroba dikenali dan diikat reseptor CD14, TLR yang mengaktifkan MyD88, TRAF6, IRAK, faktor transkripsi seperti NF-κB yang translokasi dalam inti sel dan mempengaruhi ekspresi gen.

Selama pengenalan dari struktur mikroba, signal TLRs akan menyebabkan perlekatan ligan pada permukaan sel yang menimbulkan reaksi *cytoplasmic signaling molecules*, dimana pertama kali adalah protein adapter MyD88 (*Myeloid differentiation factor 88*) dan mengaktifasi molekul signaling seperti IRAK (*IL-1 receptor associated kinase*) dan TRAF6 (*TNF receptor associated factor*). Kinase yang disebut sebagai reseptor IL-1 dihubungkan dengan kinase (IRAK) termasuk dalam signaling kompleks ini. IRAK menyebabkan terjadinya autophosphorilasi, aktivasi signal molekul yang lain seperti reseptor TNF-α (TNF-R). Gen yang diekspresikan dalam

respons oleh TLR penting dalam menimbulkan komponen yang berbeda-beda dalam respons imun *innate*, disini termasuk sitokin inflamatori (TNF, IL-1, IL-8 dan IL-12), *endothelial adhesion molecules* (E-selection), dan protein yang berperan dalam mekanisme pembunuhan mikroba (termasuk iNOS). Gen yang secara khusus diekspresikan tergantung tipe sel. Faktor transkripsi, seperti AP-1 (*Activating Protein-1*) melalui jun kinase dan NF-κB (*Nuclear Factor κB*) yang diaktivasi dan ditranslokasi di nukleus, akan menstimulasi produksi sitokin dan aktivitas fagositosis (gambar 3) ^{10,11}.



Gambar 4. Peran TLR pada Imunitas *innate*¹³

Keterangan :

Pada imunitas alami, patogen dikenali TLR, menimbulkan signaling dalam sel dan mempengaruhi ekspresi sitokin. Patogen juga dapat diekspresikan makrofag dalam MHC dan menimbulkan imunitas adaptif.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penulisan ini adalah bahwa peran *Toll Like Receptors* sangat penting sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan mentrigger respons imun *innate* atau respons inflamatori dalam melawan patogen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Foo Y. Liew, Damo Xu, Elizabeth K. Brint, Luke A. A.J. O'Neill, 2005. Negative regulation of Toll-Like receptor-mediated immune response. *Nature Review Immunology*; vol.5:446-458.
2. Gay J. Nicholas, Monique Gangloff & Alexander N.R Weber, 2006. Toll-Like receptors as molecular switches. *Nature Reviews Immunology*, September ; 6:693-698.
3. Fleer Andre, Tannette G. Krediet, 2007. Innate Immunity: Toll-Like Receptors and Some More. *Neonatology*; vol.92:145-157
4. Lauren E Yauch, Michael K. Mansour, Shmuel Shoham, James B. Rottman, and Stuart M. Levitz, September 2004. Involvement of CD14, Toll-Like Receptors 2 and 4, and MyD88 in the Host Response to the Fungal Pathogen *Cryptococcus neoformans* In vivo. *Infection and Immunity*, vol. 72: N0. 9:5373-5382.
5. Sato Morihito, Hitomi Sano, Daisuke Iwaki, Kazumi Kudo, Masanori Konishi, Hiroki Takahashi, Toru Takahashi, Hitoshi Imazumi, Yasufumi Asai and Yoshiro Kuroki. Direct binding of Toll-Like Receptors 2 to Zymosan and TNF a Secretion Are Down-Regulated by Lung Collectin Surfactan Protein A. *The Journal of Immunology*, 2003,vol.171:417-425.
6. ada Hiroyuki, Eiji Nemoto, Hidetoshi Shimauchi, Tshihiko Watanabe, Takeshi Mikami, Tatsuji Matsumoto, Naohito Ohno, Hiroshi Tamura, Ken-ichiro Shibata, Sachiko Aakashi, Kensuke Miyake, Shunji Sugawara and Haruhiko Takada, 2002. *Sachoromyces cerevisiae* and *Candida albicans* derived Mannan Induced production of Tumor Necrosis Factor alpha by Human monocytes in a CD14 and Toll-Like Receptor 4 dependent Manner. *Mycrobiology and Immunology*, vol. 46: No. 7: 503-512.
7. Kadowaki Norimitsu, Stephen Ho, Svetlana Antonenko, Rene de Waal Malefyt, Robert A. Kastelein, Fernando Bazan and Yong-Jun Liu, 2001 Subset of Human Dendritic Cell precursor Express Different Toll-Like receptors and Respond to Different Microbial Antigens. *The Journal of Experimental Medicine*, vol.194:6:863-870.
8. Blasi, E. Mucci, A. Neglia, R.Pezzini, F. Colombari, B. Radzioch, D. Cossa-rizza, 2005. Biological importance of the two Toll-like receptors, TLR2 and TLR4, in macrophage response to infection with *candida albicans*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, vol.44;no.1;69-79.
9. Netea G. Mihai, Chantal van der Graaf, Jos W.M Van der Meer and Bart Jan Kullberg, 2004. Toll-Like Receptors and host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate immune system. *Journal of Leukocyte Biology*: vol.75: 749-755.
10. Abbas AK, Lichtman AH, and Pober JS, 2000. *Cellular and Molecular Immunology*, 4th Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia. Pp: 91, 110, 111, 150, 203, 236, 262-263, 276, 277, 303, 332
11. Akira Shizuo, 2000. A Toll-Like Receptor Recognized Bacteri. *Nature*:vol. 408:740-745. Research Institute for Microbial Disesease, Osaka University; Erato of Japan.
12. Dang Minh Nguyen, Jean-Pierre Julien and Serve Rivest, 2002. The family of and pro-

inflammatory signal-transduction pathways
that recruit NFκB. Nature Reviews
Neuroscience 3; March;216-227

13. Kobayasi, Harvard medical school
department of Pathology. Diakses 3 Januari
2008. Jam 09.00 wib.