

Eosinofil Sebagai Sel Penyaji Antigen

Eosinophil As Antigen Presenting Cell

Safari Wahyu Jatmiko

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta,
Kompleks Kampus 4 Gonilan, Jl A. Yani Tromol Pos 1 Kartasura, 57102, safari.wahyu@yahoo.co.id atau
swj124@ums.ac.id

Abstract—*Eosinophils is a leukocyte involved in the pathogenesis of various inflammatory diseases. Eosinophils was originally known as effector cells of the innate immune system. However, the ability of eosinophils in phagocytosis suggests that eosinophils play a role as an antigen presenting cell. This is analogous to macrophages and dendritic cells who have capability to ingest pathogen and presenting it. To address this problem, the authors conducted a search of articles on eosinophils as an antigen presenting cell through the US National Library of Medicine National Institutes of Health by keywords eosinophil and antigen presenting cells. The results is the discovery of 10 articles that are relevant to the topic. The results of the synthesis of the ten journals are eosinophil cells capable to act as a professional antigen presenting cells.*

Keywords: *eosinophil, antigen presenting cell*

Abstrak—Sel eosinofil merupakan jenis sel leukosit yang terlibat dalam berbagai patogenesis penyakit. Sel eosinofil pada awalnya dikenal sebagai sel efektor dari sistem imunitas alamiah. Akan tetapi, kemampuan sel eosinofil dalam memfagositosis patogen menimbulkan dugaan bahwa sel eosinofil ikut berperan sebagai sel penyaji antigen. Hal ini dianalogikan dengan sel makrofag dan sel dendritik yang bisa memfagositosis dan menyajikan antigen sebagai hasil dari degradasi patogen yang difagositosis. Untuk menjawab permasalahan ini, penulis melakukan penelusuran artikel tentang eosinofil sebagai sel penyaji antigen melalui *US National Library of Medicine National Institute of Health* dengan kata kunci *eosinophil* dan *antigen presenting cell*. Hasil penelusuran adalah ditemukannya 10 artikel yang relevan dengan topik. Hasil dari sintesis kesepuluh jurnal tersebut adalah sel eosinofil mampu berperan sebagai sel penyaji antigen yang profesional (*professional antigen presenting cell*).

Kata kunci: *eosinophil, antigen presenting cell*

PENDAHULUAN

Sel eosinofil adalah sel leukosit polimorfonuklear dengan ukuran 12-17 μ m dengan nucleus yang pada umumnya berlobus ganda. Sitoplasma sel eosinofil mengandung granula yang tampak berwarna orange merah pada sediaan apus darah tepi (Safari dan Riandini, 2015).

Eosinofil terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit seperti infestasi cacing, alergi, kerusakan jaringan, dan imunitas terhadap tumor. Hal ini terjadi karena eosinofil mempunyai beberapa *pattern-recognition receptor* (PRR). Diantara PRR yang ada pada sel eosinofil adalah *Toll-like receptors* (TLRs), *nucleotide-binding*

oligomerization domain (NOD)like receptors (NLRs), RIG-I-like receptors (RLRs), C-type lectin receptors (CLRs) dan receptor for advanced glycation end products (RAGE) (Kvarnhammar dan Cardell, 2012).

PRR yang ada mampu mengenali *Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP)* dari berbagai patogen. Selain itu, PRR juga bisa mengenali molekul berbahaya (*Alarmin*) yang dihasilkan oleh tubuh sendiri. Ikatan antara PRR dengan PAMP dan *Alarmin* memicu serangkaian proses respon imun (Safari dan Riandini, 2015).

Telah diketahui bahwa sel eosinofil mempunyai kemampuan fagositosis seperti halnya makrofag dan sel dendritik. Fagositosis terjadi setelah sel eosinofil mengenali dan mengikat patogen (Lin *et al*, 2014).

Bila sel makrofag dan sel dendritik mempunyai kemampuan fagositosis dan menyajikan antigen hasil proses degradasi patogen, maka muncul pertanyaan apakah sel eosinofil yang mempunyai kemampuan fagositosis juga mampu menyajikan antigen? Tulisan ini bertujuan untuk mengetahui apakah sel eosinofil mampu berperan sebagai sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell*).

METODE PENELITIAN

Metode yang dipakai untuk menjawab pertanyaan pada masalah ini adalah dengan mencari sumber pustaka melalui mesin pencari yang terpercaya. Hasil dari pencarian diolah dan disusun sedemikian rupa sehingga dapat ditarik kesimpulan untuk menjawab masalah dalam penulisan ini.

Pencarian kepustakaan dilakukan pada bulan januari 2015 menggunakan mesin pencari *US National Library of Medicine National Institute of Health* dengan alamat web site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Kata kunci yang dipakai adalah *eosinophil, antigen presenting cell* dengan filter publikasi yang berusia kurang dari 10 tahun dan merupakan *free full text article*. Setelah dilakukan pencarian dengan kata kunci tersebut ditemukan 53 artikel. Dari ke-53 artikel tersebut didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria (membahas tentang peran eosinofil dalam menyajikan antigen).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sel eosinofil dihasilkan oleh sumsum tulang. Ketika telah matang, sel eosinofil akan memasuki darah dan ikut sirkulasi. Sel eosinofil kemudian memasuki jaringan yang membutuhkan, terutama pada daerah-daerah yang berbatasan dengan dunia luar seperti saluran nafas dan saluran pencernaan (Wang *et al*, 2007).

Sel eosinofil yang telah memasuki jaringan akan teraktifkan oleh berbagai hal. Sitokin yang berada di dalam jaringan seperti GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*) akan mengaktifkan sel eosinofil (Akuthota, Wang, dan Weller, 2010; Wang *et al*, 2007). Selain sitokin, sel eosinofil juga dapat diaktifkan oleh patogen. Penelitian yang dilakukan oleh Garro *et al* (2010) menunjukkan bahwa sel eosinofil yang mengenali dan memfagositosis *Cryptococcus neoformans* akan menjadi aktif.

Pada kondisi normal, sel eosinofil mengekspresikan molekul CD40, CD69, CD80, dan CD86. Ketika teraktifkan, sel eosinofil akan mengekspresikan lebih banyak lagi molekul permukaan tersebut (Garro *et al*, 2010). CD69 meningkat 6 kali, sedangkan CD86 meningkat 4 kali. Disamping terjadi peningkatan ekspresi molekul asesori (CD69 dan CD86) pada permukaan membrannya, sel eosinofil juga memproduksi molekul MHC II (*Major Histocompatibility Complex class II*) bila teraktifkan. Ekspresi MHC bisa meningkat 6 kali dari kondisi normal. Kemampuan

ini sama persis dengan kemampuan APC profesional yang telah dikenal selama ini seperti sel dendritik, sel makrofag, dan sel B (Akuthota *et al*, 2012; Fujiwara *et al*, 2009; Garro *et al*, 2010; Padigel *et al*, 2006; Padigel *et al*, 2007).

Sel eosinofil mampu mengenali dan menangkap antigen secara langsung. Sebagai garda terdepan dalam melawan cacing, sangat dimungkinkan bahwa selain mengeluarkan isi granula, sel eosinofil juga mengenali dan memfagositosis debris dari cacing (Garro *et al*, 2010; Padigel *et al*, 2007). Selain menangkap antigen dengan cara langsung, sel eosinofil juga bisa menangkap antigen yang telah diopsonisasi oleh antibodi. Hal ini bisa terjadi karena pada permukaan membran sel eosinofil mengekspresikan reseptor untuk IgG (Fc γ R) dan IgE (Fc ϵ R) (Akuthota *et al*, 2008; Akuthota, Wang, dan Weller, 2010; Garro *et al*, 2010).

Ketika sel eosinofil mengenali antigen, maka antigen tersebut akan difagositosis. Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Padigel *et al* (2006) menunjukkan bahwa antigen yang difagositosis akan diproses sedemikian rupa sehingga dipresentasikan melalui molekul MHC. Proses ini ternyata tidak hanya terjadi secara *in vitro*, Padigel *et al* (2007) membuktikan bahwa presentasi antigen juga terjadi secara *in vivo*. Presentasi yang terjadi tidak hanya terbatas pada presentasi yang diperantarai MHC II, tetapi juga presentasi yang diperantarai oleh MHC I (Garro *et al*, 2010).

Sel eosinofil tidak hanya mengenali, memfagositosis, dan menyajikan antigen saja. Akan tetapi sel eosinofil mampu bermigrasi ke organ limfoid setelah diprovokasi oleh antigen. Penelitian yang dilakukan oleh Garro *et al* (2011) menunjukkan bahwa sel eosinofil yang telah diberikan paparan antigen dan dimasukkan ke dalam tubuh tikus secara intraperitoneal, sel eosinofil

ini akan ditemukan di lien dan limfonodus mesenterium setelah 3 hari. Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Padigel *et al* (2007) yang menyuntikkan sel eosinofil (yang telah terpapar larva *Strongyloides stercoralis* terlarut) ke dalam peritonium, ia menemukan bahwa sel eosinofil ditemukan di lien setelah perlakuan. Bahkan kemampuan sel eosinofil dalam bermigrasi tidak hanya ditemukan di dalam peritonium, tetapi juga sel eosinofil yang berada di dalam saluran nafas. Ketika antigen diberikan melalui cara inhalasi, maka antigen tersebut akan difagositosis oleh sel eosinofil dan kemudian sel eosinofil akan bermigrasi ke limfonodus mediastinum (Akuthota, Wang, dan Weller, 2010).

Ditemukannya sel eosinofil di dalam organ limfoid bukan terjadi secara kebetulan. Kesimpulan ini diambil berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Padigel *et al* (2007) yang menyuntikkan sel eosinofil yang telah mati ke dalam peritonium. Ternyata pada kondisi ini sel eosinofil tidak ditemukan di dalam organ limfoid (lien atau limfonodus mesenterium).

Sel eosinofil yang bermigrasi ke dalam organ limfoid akan menempati zona T parakortek. Di zona ini sel eosinofil akan berinteraksi langsung dengan sel limfosit T (sel T). Antigen yang disajikan melalui molekul MHC akan berikatan dengan reseptor sel T (TCR/*T Cell Receptor*). CD40 yang berada di membran sel eosinofil akan berikatan dengan CD40L yang terletak di membran sel T. Sementara itu, CD28 yang berada di membran sel T akan berikatan dengan CD80 yang terletak di membran sel eosinofil (Akuthota, Wang, dan Weller, 2010).

Ikatan-ikatan molekul yang berada di membran sel eosinofil dengan ligan-nya yang berada di membran sel T akan mempengaruhi sel T untuk

berdiferensiasi dan berproliferasi. Selain terjadi karena kontak antara sel T dengan sel eosinofil, proses ini juga dibantu oleh sitokin yang dikeluarkan oleh sel eosinofil seperti *Tumor Necrosing Factor α* (TNF- α), *interferon γ* (IFN- γ), IL-2, IL-4, IL-12, dan IL-25. Jenis interleukin yang terbentuk berpengaruh terhadap arah diferensiasi sel T (Akuthota *et al*, 2008).

Sel T CD4⁺ yang mengenal antigen hasil presentasi dari sel eosinofil mengalami diferensiasi ke arah sel Th1 atau sel Th2. Diferensiasi ke arah sel Th1 atau Th2 sangat tergantung dengan jenis patogen dan lokasi patogen yang diolah dan dipresentasikan oleh sel eosinofil (Akuthota *et al*, 2008; Padigelet *et al*, 2007; Wang *et al*, 2007).

Di dalam organ limfoid, sel eosinofil tidak hanya merangsang sel T CD4⁺ tetapi ia juga memicu sel T CD8⁺ untuk aktif melalui presentasi antigen yang diperantarai molekul MHC I (Garro *et al*, 2010).

Terdapat keraguan dalam hal kemampuan sel eosinofil menstimuli sel T. Keraguan ini muncul karena ada kemungkinan bahwa sediaan sel eosinofil yang dipakai dalam eksperimen terkontaminasi dengan sel dendritik atau sel makrofag. Keraguan ini dapat ditepis dengan kenyataan bahwa untuk menimbulkan respon sel T dalam penyajian antigen oleh sel dendritik dan sel makrofag dibutuhkan lebih dari 2×10^4 sel, sedangkan kemungkinan kontaminasi oleh sel APC dan leukosit yang lain pada penelitian-penelitian terhadap eosinofil sebagai APC sangat kecil yakni hanya 5%. Selain itu, sitokin yang disekresikan oleh sel T berbeda antara antigen yang disajikan oleh sel eosinofil dengan antigen yang disajikan oleh sel dendritik atau sel makrofag. Bukti lain yang menunjukkan bahwa eosinofil mampu mengaktifkan sel T adalah kenyataan bahwa sel eosinofil yang dibuat tidak mengekspresikan molekul MHC tidak

mampu mengaktifkan sel T (Padigel *et al*, 2007). Keraguan juga terbantahkan oleh penelitian Wang *et al* (2007) dengan menggunakan eosinofil dari lien tikus IL-5 Tg yang dimurnikan dari kontaminasi APC melalui teknik *sequential density gradient centrifugation* dan *immunomagnetic*. Hilangnya kontaminan APC dibuktikan dengan *flow cytometry* dan *Hema 3 differential leukocytostaining* yang menunjukkan bahwa semua sel yang didapat adalah sel eosinofil. Ternyata sel eosinofil dari hasil purifikasi ini mampu mengaktifkan sel T.

Hal yang menarik dari sel eosinofil sebagai APC adalah kemampuannya untuk menyajikan antigen di luar organ limfoid. Penelitian yang dilakukan oleh Le-Carlson *et al* (2013) pada pasien *Eosinophilic Esophagitis* menunjukkan bahwa sel eosinofil bermigrasi dari darah menuju esofagus karena adanya eotaxin yang dihasilkan oleh sel T atau sel yang lainnya. Sel eosinofil yang telah berada di dalam jaringan esofagus mengenali antigen, menangkap, memfagositosis, dan memprosesnya untuk disajikan kepada sel T yang telah berada di jaringan esofagus.

Setelah terbukti bahwa sel eosinofil mampu berperan sebagai APC, maka hal penting selanjutnya adalah menentukan apakah sel eosinofil bisa disebut sebagai APC profesional. Sebuah sel penyaji antigen disebut sebagai APC profesional bila terdapat padanya kriteria tertentu. Kriteria tersebut adalah: 1) sel tersebut mampu mengenali antigen dan memprosesnya untuk disajikan lewat molekul MHC I atau II, 2) mengekspresikan molekul-molekul yang mampu memberikan sinyal kedua untuk stimulasi sel T (*second-signal costimulation of T cells*), 3) sel tersebut harus mampu merangsang sel T naive menjadi aktif untuk berdiferensiasi dan berproliferasi. Untuk kasus sel eosinofil ini, bisa dikatakan bahwa ia adalah sel APC profesional dengan alasan: 1) sel eosinofil mampu mengenali

antigen baik langsung atau melalui opsonisasi terlebih dahulu, ia juga mampu memproses antigen untuk dipresentasikan melalui perantaraan molekul MHC, 2) sel eosinofil mampu mengekspresikan molekul asesori di permukaan membran selnya yang diperlukan untuk *second-signal costimulation of T cells*, 3) sel eosinofil yang telah mengenali antigen dapat bermigrasi ke dalam organ limfoid untuk merangsang sel T naive agar berdiferensiasi dan berproliferasi (Akuthota, Wang, dan Weller, 2010; Padigel *et al*, 2006; Wang *et al*, 2007).

Meskipun sel eosinofil terbukti mampu berperan sebagai APC profesional, bukan berarti bahwa ia menggantikan peran sel APC yang lain seperti sel dendritik, sel makrofag, dan sel B. Dapat dikatakan bahwa sel eosinofil memberikan tambahan dalam hal presentasi antigen (Wang *et al*, 2007).

SIMPULAN, SARAN, DAN REKOMENDASI

Kesimpulan yang bisa diambil dari tulisan ini adalah sel eosinofil mampu mengenali antigen, menangkap, memfagositosis dan menyajikannya melalui molekul MHC. Proses ini diiringi dengan pembentukan molekul asesori. Sel eosinofil selanjutnya bermigrasi ke dalam organ limfoid untuk mengaktifkan sel T. Dalam hal presentasi antigen, sel eosinofil dapat dikatakan sebagai APC profesional.

Saran dan rekomendasi yang berkaitan dengan tujuan penulisan ini adalah perlunya penelitian yang menggunakan sel eosinofil dari manusia secara *in vivo*, mengingat kebanyakan data yang ada saat ini berasal dari hewan.

DAFTAR PUSTAKA

Akuthota, P., Melo, R.C.N., Spencer, L.A., and Weller, P.F., 2012, MHC Class II and CD9 in Human Eosinophils Localizeto

Detergent-Resistant Membrane Microdomains, *Am J Resp Cell Mol Biol*, 46:188-195

Akuthota, P., Wang, H.B., Spencer, L.A., and Weller, P.F., 2008, Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell, *Clin Exp Allergy*. 38(8): 1254–1263.

Akuthota, P., Wang, H., and Weller, P.F., 2010, Eosinophils as Antigen-Presenting Cells in Allergic Upper Airway Disease, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 10(1): 14–19.

Fujiwara, R.T., Cancado, G.G.L., Freitas, P.A., Santiago, H.C., Massara, C.L., Carvalho, O.S., Correia-Oliveira, R., Geiger, S.M., and Bethony, J., 2009, *Necator americanus* Infection: A Possible Cause of Altered Dendritic Cell Differentiation and Eosinophil Profile in Chronically Infected Individuals, *Plos Neglected Trop Dis*, 3(3):1-10

Garro, A.P., Chiapello, L.S., Baronetti, J.L., and Masih, D.T., 2010, Rat eosinophils stimulate the expansion of Cryptococcus neoformans specific CD4+ and CD8+ T cells with a T-helper 1 profile, *Immunol*, 132:174–187

Garro, A.P., Chiapello, L.S., Baronetti, J.L., and Masih, D.T., 2011, Eosinophils elicit proliferation of naive and fungal-specific cells *in vivo* so enhancing a T helper type 1 cytokine profile in favour of a protective immune response against Cryptococcus neoformans infection, *Immunol*, 134:198-213

Kvarnhammar, A.M., and Cardell, L.O., 2012, Pattern-recognition receptors in human eosinophils, *Immunol*, 136:11–20

Le-Carlson, M., Seki, S., Abarbanel, D., Quiros, A., Cox, K., and Nadeau, K.C., 2013, Markers of Antigen Presentation and