

POLIMORFISME GEN SLC11A1, ABCB1, DAN VDR SERTA ASOSIASINYA DENGAN TUBERKULOSIS MULTIDRUG-RESISTANT

Maura Syafa Islami, Melisa I. Barliana

¹Program Studi Sarjana Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
Email : maurasyafa@gmail.com

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini kemudian berkembang menjadi semakin berbahaya dengan ditemukannya kasus tuberkulosis *multidrug-resistant* (TB-MDR) yang merupakan suatu keadaan di mana terjadi resistensi terhadap sekurang-kurangnya dua jenis obat antituberkulosis (OAT) poten yaitu isoniazid dan rifampisin. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan penelitian-penelitian terhadap TB-MDR, diketahui bahwa tidak hanya *M.tuberculosis*, tetapi adanya mutasi pada satu basa atau *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen manusia yang merupakan inang, turut berperan dalam peningkatan resiko terjadinya TB-MDR. Beberapa gen yang dicurigai menjadi faktor resiko TB-MDR yang akan dibahas pada studi pustaka ini diantaranya adalah *solute carrier family 11 member 1* (SLC11A1), *ATP-binding cassette B1* (ABCB1), serta *vitamin D reseptor* (VDR).

Kata kunci: Tuberkulosis *multidrug-resistant*, *single nucleotide polymorphism*, isoniazid, rifampisin.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis. TB became more dangerous by the finding of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), a resistance to at least two potent antituberculosis, isoniazid and rifampicin. With the development of science and studies on MDR-TB, it is known that not only M. tuberculosis, but also the presence of a single nucleotide polymorphism (SNP) mutation in the host human gene, contributes to the increased risk of MDR-TB. Some of the genes suspected to be MDR-TB risk factors to be discussed in this literature study include solute carrier family 11 member 1 (SLC11A1), ATP-binding cassette B1 (ABCB1), and vitamin D receptor (VDR).

Keywords: *Multidrug-resistant tuberculosis, single nucleotide polymorphism, isoniazid, rifampicin.*

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru (World Health Organization , 2010). Kombinasi (INH) , rifampisin (RMP), pirazinamid, (PZ) serta etambutol

(ETB) telah menjadi standar untuk terapi pasien TB (Gandhi, et al., 2010).

Pada tahun 2015, sekitar 10,4 juta orang mengidap penyakit TB dan 580.000 di antaranya menderita TB *multidrug-resistant* (TB-MDR) (Kementrian Kesehatan RI, 2017). TB-MDR merupakan suatu keadaan di mana terjadinya resistensi

terhadap sekurang-kurangnya dua jenis obat antituberkulosis (OAT) poten yaitu INH dan RMP pada pasien TB (Müller, et al., 2013). Pada tahun 2014, sekitar 190.000 pasien TB-MDR diperkirakan meninggal dunia dengan alasan utama kurangnya akses terhadap terapi efektif (Challenge TB, 2017). Interaksi genetik serta faktor lingkungan dapat menjadi penyebab berkembangnya penyakit ini (Takahashi, et al., 2008).

Solute carrier family 11 member 1 (SLC11A1)

Ketika *M. tuberculosis* masuk ke dalam tubuh manusia (inang), maka bakteri ini akan dikenali oleh makrofag untuk selanjutnya difagositosis, atau pun ditekan melalui fusi fagosom dan lisosom, induksi apoptosis, dan radikal bebas (Jin, et al., 2009). Hal ini menjadikan makrofag dan neutrofil sebagai pemegang peranan penting yang menentukan respon inang terhadap bakteri intraseluler termasuk agen TB. Namun pada saat yang bersamaan, fagosit juga merupakan target utama bakteri intraseluler karena efikasinya dalam mengandung atau mengeliminasi *M.tuberculosis* menentukan terinfeksi atau tidaknya pasien (Weiss & Schaible, 2015). Maka dari itu, gen-gen yang berhubungan dengan fungsi makrofag kini banyak menjadi fokus penelitian, dan gen *Solute carrier family 11 member 1 (SLC11A1)* menjadi salah satu gen yang banyak diteliti

karena kemungkinannya terkait dalam perkembangan TB (Jin, et al., 2009).

SLC11A1 atau yang sebelumnya dikenal sebagai *natural resistance-associated macrophage protein 1 (NRAMP1)* merupakan transporter ion divalen (Hedges, et al., 2013) yang kerjanya mengatur dan diatur oleh konsentrasi ion intraseluler, terutama besi (Fe^{2+}) (O'Brien, et al., 2008). Protein ini memiliki peran untuk meregulasi pengaktifan makrofag (Li, et al., 2011) dan berkontribusi terhadap pengendalian infeksi bakteri intraseluler (Muangsombut, et al., 2017). Mekanisme yang mungkin terjadi adalah setelah proses fagositosis, NRAMP1 akan ditargetkan ke membran fagosom yang mengandung mikroba untuk kemudian memediasi transpor besi dan ion lainnya. Besi merupakan unsur yang esensial bagi fungsi biologis baik untuk pertumbuhan bakteri maupun pada pertahanan imun inang (Li, et al., 2011), dan dengan adanya NRAMP1, ketersediaan besi dan ion logam esensial pada fagosom dapat diturunkan sehingga memungkinkan untuk pembatasan pertumbuhan bakteri (Muangsombut, et al., 2017) (Cherayil, 2011).

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan polimorfisme spesifik gen *SLC11A1* dengan tuberkulosis, dengan lokus-lokus yang menjadi fokus pada sebagian besar penelitian di antaranya adalah GTn pada

promotor 5' (rs34448891), INT4 (perubahan nukleotida tunggal G→ pada intron 4, 469+14G/C, rs3731865]), D543N (substitusi basa tunggal konservatif G→ A pada kodon 543, menghasilkan perubahan aspartat menjadi asparagin, rs17235409), dan 3'UTR (delesi TGTG pada daerah 3' yang tidak diterjemahkan, 1729+55del, rs17235416) (Jin, et al., 2009).

Polimorfisme dari gen *SLC11A1* pada lokus 3'UTR diketahui memiliki hubungan dengan penyakit TB pada anak-anak dengan jenis kelamin perempuan pada populasi di China (Jin, et al., 2009); polimorfisme pada INT4 berhubungan dengan kerentanan terhadap TB paru pada ras Afrika-Amerika (Velez, et al., 2009); dan bukti statistik pada studi meta-analisis menunjukkan adanya hubungan polimorfisme pada keempat gen dengan peningkatan resiko TB pada populasi Asia (Meilang, et al., 2012). Sedangkan hubungan polimorfisme gen *SLC11A1* dengan TB-MDR ditunjukkan oleh Takahashi, et al pada D543N dan 3'UTR. Sebanyak 5 dari 10 pasien yang diuji mengekspresikan D543N G/A, di mana kelima pasien tersebut bukanlah TB-MDR sebelum terapi, dan TB-MDR berkembang pada saat atau setelah pengobatan. Ada pun berdasarkan studi-studi sebelumnya, polimorfisme pada 3'UTR selalu berasosiasi dengan D543N (Takahashi, et al., 2008).

ATP-binding cassette B1 (ABCB1)

Human P-glycoprotein (P-gp) atau *multidrug resistance protein 1* (MDR1) (dikodekan oleh gen *ATP-binding cassette B1 (ABCB1)*) merupakan pompa efluks ATP yang dapat mentranspor ratusan senyawa hidrofobik amfipatik yang secara struktural tidak saling berkaitan, termasuk obat terapeutik, peptida, dan senyawa menyerupai lipid (Sharom, 2011). Fungsi dari P-gp adalah melindungi sel dan jaringan dengan mengurangi akumulasi senyawa berbahaya (Huls, et al., 2008). RMP dan ETB diketahui merupakan substrat dari P-gp, tetapi tidak dengan INH (Hartkoorn, et al., 2007). Sedangkan masih belum diketahui apakah PZ merupakan substrat P-gp atau bukan (Rodríguez-Castillo, et al., 2015).

Cukup banyak *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dari gen *ABCB1* telah ditemukan dalam beberapa tahun terakhir, di antaranya adalah mutasi nonsinonim c.2677G>T/A (rs2032582) yang merubah Alanin menjadi Serin atau Treonin; serta mutasi sinonim yaitu c.3435C>T (rs1045642) dan c.1236C>T (rs1128503) yang memengaruhi stabilitas *RNA messenger* (Pontual, et al., 2017) (Tovilla-Zárate, et al., 2014).

Penelitian terkait gen *ABCB1* dengan resiko terjadinya TB-MDR telah dilakukan di Mexico dengan menggunakan 99 partisipan (38 MDR dan 61 bukan

MDR) untuk dianalisa. Hasilnya didapatkan bahwa terdapat hubungan antara 2677G>A (rs2032582) dengan TB resisten RMP-ETB (Rodríguez-Castillo, et al., 2015).

Studi selanjutnya dilakukan terhadap populasi Brazil dengan menggunakan partisipan dan variabel yang lebih banyak. Sebanyak 212 subjek yang memenuhi kriteria inklusi, dengan 80 subjek sebagai kelompok kasus dan 132 subjek sebagai kelompok kontrol. Hasil studi menunjukkan bahwa pada pasien dengan warna kulit bukan putih, TB paru, telah menerima terapi TB sebelumnya, serta memiliki genotipe CT pada exon 12 (c.1236C>T, rs1128503) dan GA pada exon 21 (c.2677G>T/A, rs2032582), alel A pada exon 21 dan haplotipe TTC atau haplotipe lain yang mengandung alel A pada gen *ABCB1* memiliki hubungan dengan peningkatan kemungkinan terjadinya TB-MDR (Pontual, et al., 2017).

RESEPTOR VITAMIN D (VDR)

Vitamin D diketahui memiliki fungsi yang berkaitan dengan metabolisme mineral dan kesehatan tulang. Vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat pada intestinal, menstimulasi diferensiasi osteoklas dan reabsorpsi kalsium tulang serta memicu mineralisasi matriks tulang (Prietl, et al., 2013). Namun dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, kini telah ditemukan fungsi lain dari vitamin D

yang berkaitan dengan respon imun (Aranow, 2011).

Terdapat dua bentuk vitamin D yaitu vitamin D₃ (kolekalsiferol) yang diproduksi di kulit di bawah pengaruh UVB (UVR); dan vitamin D₂ (ergokalsiferol) yang diproduksi oleh UVR dalam materi tanaman dan ragi (Bikle, 2009)

Pada manusia, vitamin D inaktif dapat diperoleh dari diet, suplemen, ataupun sintesis vitamin itu sendiri di kulit (Holick, 2007). Melalui paparan sinar UVB, 7-dehidrokolesterol diubah menjadi vitamin D inisial pada kulit. Vitamin D inisial selanjutnya akan dihidroksilasi di hati membentuk 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) atau dikenal dengan kalsidiol, yang merupakan senyawa tidak aktif. Di ginjal, 25(OH)D akan dikonversi menjadi senyawa aktif 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) atau dikenal dengan kalsitriol oleh bantuan 1- α -hydroxylase (CYP27B1), yaitu suatu enzim yang distimulasi oleh hormon paratiroid (Aranow, 2011) (Bikle, 2009).

Melalui ikatan dengan reseptor vitamin D (*vitamin D receptor*, VDR) yang dimiliki kebanyakan jaringan pada tubuh manusia, vitamin D aktif (1,25(OH)₂D atau kalsitriol), mampu mengaktifasi sinyal VDR dan menginduksi serangkaian respon antimikroba seperti induksi autofagi, fusi fagolisosom, pelepasan dan pengaktifan

antimikroba peptida katelisidin, serta membunuh *M. tuberculosis* intraseluler melalui mediasi makrofag (Huang, et al., 2017). Kalsitrol juga mampu memediasi respon antiinflamasi dan proinflamasi T-helper terhadap TB (Coussens, et al., 2014) (Magee, et al., 2017).

Gen VDR terdapat di kromosom 12q12-g14 dan memiliki lebih dari 479 SNP, yang beberapa di antaranya dapat memodulasi *uptake* $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (McCullough, et al., 2009). SNP yang paling umum digunakan sebagai objek studi di antaranya adalah *FokI* (T>C) [rs10735810/rs2228570] di exon 2, *BsmI* (A>G) [rs1544410] di intron 8, *TaqI* (C>T) [rs731236] pada exon 9, dan *ApaI* (A>C) [rs7975232] pada intron 9 (Mostowska, et al., 2013).

Meskipun beberapa studi menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan terkait frekuensi polimorfisme *TaqI*, *FokI*, *ApaI*, *BsmI* pada pasien TB dengan kontrol, sebuah meta-analisis mendemonstrasikan bahwa secara keseluruhan, terdapat hubungan signifikan polimorfisme gen VDR dengan TB pada populasi Asia pada *FokI* dan *BsmI* (tidak pada *TaqI*). Namun tidak satu pun polimorfisme tersebut memiliki hubungan signifikan terhadap TB pada populasi Afrika atau Amerika Selatan (Gao, et al., 2010)

Sebuah studi dilaksanakan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen VDR atau kadar vitamin D menggunakan serum $25(\text{OH})\text{D}$ dengan TB-MDR. Penelitian ini dilakukan dengan menganalisa SNP gen VDR pada tiga lokasi, yaitu *BsmI*, *TaqI*, dan *FokI* pada populasi di India. Hasil menunjukkan bahwa genotipe *Ff FokI* dan alel *t TaqI* positif berkorelasi dengan TB-MDR. Diketahui pula terdapat hubungan antara polimorfisme VDR dengan rendahnya kadar $25(\text{OH})\text{D}$ pada pasien TB-MDR. Hal ini menunjukkan bahwa adanya hubungan antara polimorfisme VDR dengan rendahnya kadar $25(\text{OH})\text{D}$ (Rathored, et al., 2012).

KESIMPULAN

Polimorfisme pada gen manusia dapat meningkatkan resiko terjadinya TB-MDR. Beberapa di antaranya adalah polimorfisme pada gen *SLC11A1*, *ABCB1*, dan reseptor vitamin D.

DAFTAR PUSTAKA

- Aranow, C., 2011. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*, 59(6), pp. 881-886.
- Bikle, D., 2009. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), pp. 26-34.
- Challenge TB, 2017. *Generic Programmatic and Clinical Guide for the Introduction of New Drugs and Shorter Regimens for the Treatment of Multi/Extensively Drug-Resistant Tuberculosis*. USA: KNCV Tuberculosis Foundation.
- Cherayil, B. J., 2011. The role of iron in the immune response to bacterial

- infection. *Immunol Res.*, 50(1), pp. 1-9.
- Coussens, A. K., Martineau, A. R. & Wilkinson, R. J., 2014. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Actions of Vitamin D in Combating TB/HIV. *Scientifica*, Volume ID 903680, pp. 1-13.
- Gandhi, N. R. et al., 2010. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet*, Volume 375, pp. 1830-1843.
- Gao, L., Tao, Y., Zhang, L. & Jin, Q., 2010. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14(1), pp. 15-23.
- Hartkoorn, R. C. et al., 2007. Differential Drug Susceptibility of Intracellular and Extracellular Tuberculosis, and the Impact of P-glycoprotein. *Tuberculosis*, 87(3), pp. 248-255.
- Hedges, J. F. et al., 2013. SLC11A1 is expressed by innate lymphocytes and augments their activation. *J. Immunol*, April, 190(8), pp. 4263-4273.
- Holick, M. F., 2007. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*, Volume 357, pp. 266-281.
- Huang, S.-J. et al., 2017. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 11, pp. 91-102.
- Huls, M., Russel, F. G. M. & Masereeuw, R., 2008. The Role of ATP Binding Cassette Transporters in Tissue. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 328(1), pp. 3-9.
- Jin, J. et al., 2009. SLC11A1 (Formerly NRAMP1) Gene Polymorphisms Associated with Pediatric Tuberculosis in China. *Clinical Infectious Disease*, 15 Maret, 48(6), pp. 733-738.
- Kementrian Kesehatan RI, 2017. *Petunjuk Teknis Pengobatan Pasien TB Resistensi Obat dengan Paduan Standar Jangka Pendek di Fasyankes TB Resistensi Obat*. Jakarta: Dirjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
- Li, X. et al., 2011. SLC11A1 (NRAMP1) Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 25 Januari, 6(1), p. e15831.
- Magee, M. J. et al., 2017. Polymorphisms in the vitamin D receptor. *Plos One*, 12(7e0180916).
- McCullough, M. L., Bostick, R. M. & Mayo, T. L., 2009. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr*, Volume 29, pp. 111-132.
- Meilang, Q. et al., 2012. Polymorphisms in the SLC11A1 gene and tuberculosis risk: a meta-analysis update. *Int J Tuberc Lung Dis*, 16(4), pp. 437-446.
- Mostowska, A. et al., 2013. Vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*, 40(2), pp. 803-810.
- Muangsoambut, V. et al., 2017. Burkholderia pseudomallei Evades Nramp1 (Slc11a1)- and NADPH Oxidase-Mediated Killing in Macrophages and Exhibits Nramp1-Dependent Virulence Gene Expression. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, Volume 7, p. 350.
- Müller, B., Borrell, S., Rose, G. & Gagneux, S., 2013. The Heterogeneous Evolution of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Trends Genet*, Mar, 29(3), pp. 160-169.
- O'Brien, B. A. et al., 2008. Association of SLC11A1 promoter polymorphisms with the incidence of autoimmune and inflammatory disease: A meta-analysis. *Journal of Autoimmunity*, 31(1), pp. 42-51.
- Pontual, Y. et al., 2017. ABCB1 gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant. *Clinical Science*, 131(15), pp. 1831-1840.
- Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K., 2013. Vitamin D and

- Immune Function. *Nutrients*, Volume 5, pp. 2502-2521.
- Rathored, J. et al., 2012. Risk and outcome of multidrug-resistant tuberculosis:. *Int J Tuber Lung Dis*, 16(11), pp. 1522-1528.
- Rodríguez-Castillo, J. A. et al., 2015. Possible Association of Rare Polymorphysm in the ABCB1 gene with Rifampin and Ethambutol Drug-Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis*, 1(6), pp. 1-6.
- Sharom, F. J., 2011. The P-glycoprotein multidrug. *Essays Biochem*, 50(1), pp. 161-178.
- Takahashi, K. et al., 2008. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis*, 88(1), pp. 52-57.
- Tovilla-Zárate, C. A. et al., 2014. Association study between the MDR1 gene and clinical characteristics in schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*, 36(3), pp. 227-232.
- Velez, D. R. et al., 2009. Association of SLC11A1 with tuberculosis interactions with NOS2A and TLR2 in African-Americans and Caucasians. *Int J Tuber Lung Dis*, 13(9), pp. 1068-1076.
- Weiss, G. & Schaible, U. E., 2015. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev.*, 264(1), pp. 182-203.
- World Health Organization , 2010. *The Global Plan to Sop TB 2011-2015: Transforming the Fight Towards Elimination of Tuberculosis*. Geneva: World Health Organization.