

## Pengenalan Peran dan Mekanisme *Heat Shock Protein* (HSP) dalam Sistem Imun dan Keganasan

Eka Novita  
Endah Zuraidah  
Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia

### ABSTRAK

Heat Shock Protein (HSP) didefinisikan sebagai protein yang proses transkripsinya diinduksi oleh adanya stres akibat suhu yang tinggi atau *heat shock*, dan dibedakan oleh struktur gen yang berkaitan dengan ukuran protein dan fungsinya. HSP merupakan protein yang memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis seluler dan melindungi sel dari kondisi kronis dan akut, akibat stres yang ditimbulkan oleh faktor pencetus lain selain panas seperti anoksia, iskemia, ion logam berat, etanol, nikotin, stres bedah dan agen virus. Protein HSP dibagi menjadi enam kelompok besar yaitu HSP10, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 dan HSP110 yang memiliki fungsi dan lokasi yang berbeda. HSP dapat berfungsi sebagai immunogen dalam memberikan respon terhadap proses inflamasi yang berkaitan dengan reseptor permukaan untuk menginduksi reaksi imun adaptif. HSP dalam sistem imun memiliki peran dalam fungsi optimal sel-sel imun dengan menginduksi fenotipe sel T-helper1 (Th1), T-helper2 (Th2) dan T-regulator (Treg). Keberadaan HSP juga dapat memicu imunitas terhadap keganasan, dengan perannya sebagai antigen tumor interseluler dan memicu respon Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) terhadap sel-sel kanker. HSP berfungsi sebagai molekul *chaperone* (pendamping) yang mampu mengikat polipeptida intraseluler sel kanker, dan memainkan perannya dalam respon imun bawaan sebagai peredam dan kekebalan adaptif, melalui peningkatan respon imun anti kanker dan fungsi CTL, dengan cara menginduksi antigen-spesifik yang membunuh sel-sel kanker. Pengukuran kadar HSP melalui metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada beberapa kondisi klinis tertentu, dapat digunakan dalam memprediksi keadaan klinis pasien dan terapi selanjutnya. Studi mengenai HSP pada keganasan juga diharapkan akan terus berkembang, yang pada akhirnya diharapkan pengetahuan tentang HSP dapat digunakan pada terapi keganasan.

**Kata kunci :** HSP, sistem imun, keganasan, ELISA.

### PENDAHULUAN

Protein adalah senyawa organik yang tersusun dari rangkaian asam amino, dan berperan penting dalam struktur dan fungsi sel makhluk hidup maupun virus. Protein juga memiliki peran penting dalam membangun sistem kekebalan tubuh (antibodi). Pembentukan protein secara alami mengalami proses yang sama dengan ekspresi genetik. Kode genetik yang dibawa DNA ditranskripsi menjadi RNA, yang berperan sebagai cetakan bagi translasi yang dilakukan oleh ribosom. Melalui mekanisme pasca translasi, terbentuklah protein yang memiliki fungsi penuh secara biologi. Jumlah protein yang aktif dalam tubuh berkisar antara 20% dari keseluruhan jumlah protein yang dihasilkan dalam tubuh, sebagian besar protein justru aktif dalam kondisi tertentu sebagai respon terhadap perubahan lingkungannya, salah satunya adalah *heat shock protein*.<sup>1</sup>

Heat shock protein (HSP) pertama kali ditemukan di dalam kelenjar ludah lalat buah (*Drosophila*), yang dihasilkan dari sel yang terpapar pada suhu tinggi. HSP juga dikenal sebagai kelompok polipeptida yang tingkat ekspresinya meningkat dalam mendominasi proteomer seluler akibat stres, yang berkorelasi dengan ketahanan terhadap tekanan/stres.<sup>2,3</sup>

HSP didefinisikan sebagai protein yang proses transkripsinya diinduksi oleh adanya stres akibat suhu yang tinggi atau *heat shock*, dan dibedakan oleh struktur gen yang berkaitan dengan ukuran protein dan fungsinya. HSP merupakan protein yang memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis seluler dan melindungi sel dari kondisi kronis dan akut akibat stres yang juga ditimbulkan oleh faktor pencetus lain selain panas seperti anoksia, iskemia, ion logam berat, etanol, nikotin, stress bedah dan agen virus.<sup>4,1</sup>

Hasil penelitian terhadap HSP menunjukkan bahwa HSP terlibat dalam berbagai fungsi fisiologis termasuk kekebalan tubuh. Dalam sistem kekebalan tubuh HSP terlibat dalam proses proliferasi sel, diferensiasi, pelepasan sitokin, dan apoptosis.<sup>5</sup>

Penelitian lain menyebutkan bahwa HSP intraseluler memegang peran penting dalam mekanisme imunoterapi terhadap keganasan. HSP berfungsi sebagai molekul *chaperone* (pendamping) yang mampu mengikat polipeptida intraseluler sel kanker, dan memainkan perannya dalam respon imun bawaan sebagai peredam dan kekebalan adaptif, melalui peningkatan respon imun anti kanker dan fungsi CTL, dengan cara menginduksi antigen-spesifik yang membunuh sel-sel kanker.<sup>3,4</sup>

Tujuan penulisan ini adalah mempelajari peran dan mekanisme HSP terhadap sistem imun dan keganasan.

### Struktur HSP

HSP merupakan molekul *chaperone*, dalam bentuk heptamer yang tersusun dari 7 molekul (Gambar 1), yang bertugas mengenali dan mengikat rantai polipeptida dan terlibat dalam proses *foldings* (pelipatan) yang dilakukan oleh protein. Klasifikasi HSP dibagi berdasarkan struktur gen yang berkaitan dengan fungsi dan ukuran molekul. Menggunakan nomenklatur yang diadopsi dari *Cold Spring Harbour Meeting 1966*. Nama kelompok besar ditulis dengan huruf besar, misalnya HSP70, sedangkan kelompok kecil ditulis sebagai Hsp70.<sup>4,6</sup>

Protein HSP dibagi menjadi enam kelompok besar berdasarkan ukuran molekulnya yaitu HSP10, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 dan HSP110 yang memiliki fungsi dan lokasi yang berbeda, secara rinci dapat dilihat pada Tabel 1.<sup>2,7</sup>

Salah satu contoh struktur HSP, antara lain struktur HSP10 dan HSP60, yang dikenal sebagai GroES dan GroEL. Kedua HSP ini membentuk suatu kompleks besar yang terdiri dari dua heptamer dari GroEL yang dibungkus oleh heptamer GroES yang terlibat dalam mekanisme *foldings* protein. Protein ini ditemukan pada sitoplasma dan mitokondria (Gambar 2).<sup>7</sup>

### Mekanisme Terbentuknya HSP

HSP terbentuk dari proses yang terjadi akibat adanya stres dalam bentuk induksi (misalnya panas), stres akibat lingkungan (radiasi ultraviolet atau logam berat), patologis (infeksi atau keganasan) atau fisiologis (pertumbuhan atau diferensiasi sel).<sup>2</sup>

HSP dihasilkan melalui suatu mekanisme, dimulai dari aktivasi *heat shock factor* (HSF) yang dipicu oleh suatu stres yang ditimbulkan oleh lingkungannya. Dalam bentuk HSF monomer, HSF bergerak dari sitosol menuju ke inti sel, untuk bergabung dengan HSF monomer lain, membentuk HSF trimer. HSF trimer selanjutnya berikatan dengan penghubung yang ada pada gen heat shock protein (DNA). Ikatan ini menghasilkan *RNA messenger* (mRNA) HSP. RNA messenger ini akan bergerak ke sitosol dimana terjadi proses translasi yang hasil akhirnya membentuk protein yang disebut *heat shock protein* (HSP) (Gambar 3).<sup>8</sup>

### Peran Heat Shock Protein

HSP selain mempunyai peran penting dalam respon stres, juga berperan dalam proses *foldings* protein dan ketepatan formasi protein melalui pencegahan agregasi protein. Dengan menstabilkan proses *foldings*, HSP membantu transportasi protein diberbagai membran intraseluler.<sup>2</sup>

HSP sebagai *central integrators* dari homeostasis protein dalam sel, berperan membantu membentuk lipatan molekul kompleks protein (*folded protein*), menempatkan protein tersebut ke dalam sel dan membuat proteolisis pada beberapa sistem pengaturan penting lainnya seperti pertumbuhan, diferensiasi dan kemampuan hidup sel.<sup>9</sup>

Hsp sebagai molekul *chaperone* tidak bekerja sendiri dalam menjalankan fungsinya. *Chaperone* selalu berinteraksi dengan berbagai protein lain sebagai suatu tim, misalnya interaksi antara *nucleotida-exchange factor  $\beta$ -cell lymphoma 2-associated anthogene 1* (BAG-1) dengan Hsp70, yang memfasilitasi siklus ATP-ADP yang berperan dalam pelipatan protein (*folded*).<sup>9</sup>

Peran HSP pada mekanisme *folded* fisiologis, terjadi pada saat protein yang baru terbentuk di ribosom sel, dibantu untuk melipat (*folded*) secara benar agar dapat menjadi protein fungsional, sehingga mampu menjamin protein baru yg terbentuk dalam konfigurasi fungsional tiga dimensi. Pada keadaan stres, HSP membantu *refolding* atau degradasi protein yang rusak atau terdenaturasi menjadi protein yang terkoreksi, melalui ikatan dengan rantai polipeptida yang baru ditranslasi (*nascent* Polipeptida) atau dengan mekanisme melipat sebagian (*intermediate folding*) untuk mencegah agregasi dan salah melipat. HSP atau molekul *chaperone* yang terlibat disini adalah Hsp40 (DnaJ), Hsp60 (GroEL), dan Hsp70 (DnaK) (Gambar 4).<sup>9</sup>

Pada spesies mamalia, HSP60 (*chaperonin*) terdiri dari mitokondria Hsp60 (mt-Hsp60) dan sitosol Hsp60 (T-kompleks polipeptida-1), dimana Hsp60 mitokondria berfungsi menjaga keseimbangan antara monomer, heptamer, dan tetradecamer. Pada konsentrasi rendah Hsp60 ini berdisosiasi menjadi monomer dan merakit menjadi tetradecamer dengan ATP dan mt-Hsp10 sebagai kofaktor dari mt-Hsp60, sedangkan sitosol Hsp60 berbentuk struktur

cincin heterooligometric dan berperan dalam sitosol pada proses *folded* protein sitoskeletal (aktin dan tubulin).<sup>1</sup>

Berdasarkan lokasi kelompoknya, HSP70 terdiri dari *Hsp70 sitosol/Hsc70* (atau Hsp73), sitosol stres-inducer Hsp70 (atau Hsp72), retikulum endoplasma /ER (atau GRP78), dan mitokondria mt-Hsp70. HSP70 terdiri dari dua domain fungsional utama, NH 2-terminal yang mengikat ADP dan ATP, dan menghidrolisis ATP, sedangkan domain COOH-terminal berfungsi mengikat polipeptida. HSP70 terlibat dalam transportasi dan sintesis protein. HSP70 juga memiliki sifat anti apoptosis yang terlibat dalam jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik. HSP70 berinteraksi dengan mitokondria melalui kematian sinyal reseptor yang mengikat *natural killer reseptor* DR4 dan DR5 dan menghambat TNF-apoptosis inducing ligand, dan yang terpenting adalah fungsi salah satu terminal C unphosphorilase protein kinase C yang mengaktifasi rephosphorilase dan stabilisasi kinase.<sup>5-6</sup>

Kelompok HSP90 terdiri sitosol Hsp90 ( $\alpha$  dan  $\beta$ ) dan bentuk retikulum endoplasma (GRP94). Glucose Regulated Protein (GRP) merupakan molekul *chaperone* sebagai respon terhadap penurunan kadar glukosa dan rangsang stres lainnya yang mengganggu proses protein folding. HSP90 ATP-dependent juga berfungsi mengatur kelangsungan hidup sel dengan menstabilkan protein kinase dan menekan apoptosis dengan menghambat caspase. Secara garis besar, ukuran, fungsi dan lokasi HSP dapat dilihat pada Tabel 2.<sup>1</sup>

Tabel 1 : Pembagian group HSP berdasarkan ukuran molekul.

uk (kDa)	Genomic Family	Nama lain	Keterangan
10	E	GroES, chaperonin	Bentuk heptamer, dimana dalam bentuk berikatan dengan HSP60, yang berkaitan dengan perubahan siklus ATP/ADP
40	DnaJ	DnaJ	Berbentuk dimer dengan HSP70; mengaktifkan aktivitas ATP-ase dengan meningkatkan ikatan substrat dengan HSP70
60	D	GroEL, chaperonin	Berbentuk heptamer silindris, berhubungan dengan bentuk heptamer HSP10, dalam membantu <i>protein folding</i>
70	A	DnaK, BiP	Dalam bentuk dimer dengan HSP40 berperan dalam fasilitasi <i>protein folding</i> dengan menggunakan perubahan siklus ATP/ADP dan mencegah terjadinya agregasi protein
90	C	(none)	Berperan dalam stabilisasi dan alur pembentukan protein; memfasilitasi aktivitas sebagian besar regulasi protein, termasuk aktivitas reseptor steroid dan kinase
110	H	Clp	Berperan dalam pembentukan ATP, degradasi protein, memisahkan protein dari aggregate atau kompleks protein

Heat Shock Protein Research, 2013

Tabel 2. Ukuran, fungsi dan lokasi HSP.<sup>1</sup>

Uk, kDa	Fungsi Utama	Lokasi HSP
27-28	Stabilisasi mikrofiliamen <i>Cytokine signal transduction</i>	Sitosol dan nucleus
60	Pembentukan protein	Mitochondria
70-73	<i>Protein folding</i> dan translokasi protein	Sitosol, nukleus, retikulum endoplasmikum, mitochondria
90	Regulasi reseptor protein translokasi	Sitosol, nukleus, retikulum endoplasmikum
100-4	<i>Protein folding</i>	Sitosol

### Mekanisme dan Peran Heat Shock Protein dalam Sistem Imun dan Keganasan

Sejak ditemukan, HSP seringkali dianggap sebagai molekul intraseluler, namun dengan tersedianya rekombinan HSP bakteri dengan manusia, diketahui juga bahwa HSP berperan dalam fungsi ekstraseluler. HSP intraseluler (Hsp27, HSP70 dan HSP90) memiliki peran langsung dalam mencegah agregasi protein, menginduksi jalur apoptosis, melindungi sel dari kerusakan dan menjaga interaksi reseptor, sedangkan HSP ekstraseluler (HSP70, HSP90 dan gp96) berfungsi sebagai *carriers peptide*, inducer sitokin, dan menstimulasi sistem imun pada keadaan stres. HSP disebut juga sebagai aktivator kuat dari sistem kekebalan tubuh bawaan (*innate immunity*).<sup>5,9</sup>

Dalam sistem kekebalan tubuh bawaan (*innate immunity*), HSP merangsang sel-sel dendritik dan makrofag, untuk merangsang sel imun adaptif sebagai antigen-presenting cell (APC), sedangkan pada fungsi sel *Natural Killer* (NK), HSP meningkatkan fungsi sitotoksik dan proliferasi sel.<sup>9</sup>

### Peran Heat Shock Protein dalam Sistem Imun

Fungsi faali sistem imun adalah melindungi individu dari patogen yang infeksius, dan merupakan mekanisme kompleks antara sel dan protein untuk mempertahankan homeostasis yang optimal.<sup>9-10</sup>

HSP dapat berfungsi sebagai immunogen dalam memberikan respon terhadap proses inflamasi yang berkaitan dengan reseptor permukaan untuk menginduksi reaksi imun adaptif. Dengan menggunakan reseptor CD91, HSP berperan meningkatkan efektivitas fungsi antigen molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) I atau molekul MHC II pada sel T. HSP membantu meningkatkan respon sel-T yang terkait dengan T helper (Th)1, Th2, dan Treg (*T-regulator*). Melalui mekanisme HSP ekstraseluler dan *Antigen Presenting Cell* (APC), HSP berperan sebagai chaperone (peptida pen-damping) dari peptida tumor, dibantu oleh CD91 yang berperan sebagai reseptor, sehingga

menghasilkan respon imun anti-proinflamasi yang dapat dimediasi oleh sel T (Gambar 5).<sup>9</sup>

HSP dalam sistem imun memiliki peran dalam fungsi optimal sel-sel imun. HSP diperlukan dalam menginduksi fenotipe sel Th1, Th2 dan Treg. Aktivitas HSP berhubungan dengan reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptor/PPR*) termasuk toll-like receptors (TLRs) dan CD14. CD14 merupakan stimulan yang diperlukan dalam aktivitas HSP60 dan HSP70.<sup>9</sup>

Fungsi Treg melibatkan HSP60, HSP70 dan HSP90, yang berperan dalam proses induksi, proliferasi, fungsi *suppressive* dan produksi sitokin. HSP60 menginduksi sinyal TLR2 dan meningkatkan ikatan TLR2 dan HSP, sebagai respon inflamasi yang menyebabkan autoimunitas, sedangkan HSP70 memiliki sifat anti inflamasi termasuk mengatur sitokin inflamasi, meningkatkan toleransi jaringan dan mempengaruhi permeabilitas epitel. HSP90 sendiri penting untuk menjaga protein yang terlibat dalam transduksi sinyal.<sup>5</sup>

### Peran dan Mekanisme Heat Shock Protein dalam Keganasan

Keganasan didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan yang tak terkontrol, yang dimulai dari ketidakseimbangan antara apoptosis (program kematian sel) dan proliferasi sel.<sup>12,13</sup>

Beberapa penelitian menyebutkan peran HSP pada imunitas humoral yang melibatkan sinyal TLR, dapat mengaktifkan sel-sel naif dan peningkatan regulasi *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II disertai pelepasan IL-10 yang memprovokasi respon immunoregulator, dan melindungi sel dari apoptosis.<sup>2</sup>

Penelitian lain juga menyebutkan HSP berperan dalam mekanisme anti inflamasi, immunosupresif in vivo dan sifat immunoregulator tumor dengan mengikat *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) dan Treg. MDSC adalah populasi heterogen dari prekursor mieloid, granulosit, makrofag dan *dendritic cells* (DC) yang menekan CD4+ sel T dan CD8+ sel

T, sel NK dan sel NKT, dan mengaktifkan jalur Treg.<sup>3</sup>

Hasil penelitian bidang imunoterapi terhadap HSP (Gp96 dan Grp170), menyebutkan bahwa keberadaan HSP memicu imunitas terhadap tumor, dengan perannya sebagai antigen tumor interseluler dan memicu respon CTL terhadap sel-sel kanker. Selain itu, *peptida carrier* HSP juga memiliki kemampuan mengikat polipeptida antigenik pada sel tumor, melalui proses endositosis, yang dibantu oleh reseptor HSP (HSP-R/CD91). Melalui jalur endosomal, HSP berikatan dengan APC dalam molekul MHC kelas I, untuk menginduksi sel CD8+ sel T untuk melawan sel kanker. Sedangkan efek induksi sitokin dari HSP70, akan melibatkan reseptor sinyal (misalnya, TLR2/4 dengan CD14), yang memicu aktivasi *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) sebagai mekanisme pertahanan. APCs pro-inflamasi sitokin (contohnya, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) selanjutnya membentuk stimulasi non spesifik pada sistem kekebalan tubuh bawaan/*innate immune system* (gambar 6).<sup>9</sup>

Berdasarkan fungsi dan mekanisme diatas, HSP digunakan sebagai terapi anti kanker, dengan menginduksi kekebalan terhadap kanker dan menghambat pertumbuhan sel-sel kanker.<sup>9</sup>

### Implikasi Klinis HSP Secara Umum dan Penilaian Kadar HSP

Keberadaan HSP dapat ditemukan di seluruh bagian tubuh dan secara filogenetik cenderung berada dalam jumlah yang tetap, yang menandakan pentingnya fungsi yang dibawanya. Dari sekian banyak kelompok HSP, bentuk HSP70 yang ditemukan di sitosol dan berperan dalam fungsi sitoprotektif, antiapoptosis dan pengaturan imunitas, merupakan bentuk HSP yang paling sering diteliti dan dipelajari dalam berbagai implikasi klinis.<sup>15</sup>

Ekspresi HSP70 pada beberapa keadaan klinis seperti stroke, sepsis, ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrom*), gagal ginjal, dan iskemia myocardial terbukti dapat mengurangi resiko terjadinya cedera organ dan pada beberapa kasus dapat memperpanjang *survival rate*. Namun pada beberapa penelitian dibidang obstetri dan ginekologi, menyebutkan bahwa kemampuan HSP70 ekstraseluler dalam menimbulkan respon imunitas pro-inflamasi baik secara alamiah maupun adaptif, termasuk mengubah sifat sel-sel DC yang tolerogenik menjadi imunogenik dan stimulasi aktivitas

sitolitik sel-sel NK dan sel-sel T  $\gamma\delta$ , dapat membahayakan kelangsungan kehamilan dan dapat meyebabkan terjadinya penolakan janin oleh imunitas maternal (*the maternal immune rejection of the fetus*). Pada transplantasi organ, peningkatan kadar HSP juga dapat menimbulkan reaktivitas imunitas anti-HSP yang dapat berkembang menjadi respon penolakan graft/organ yang ditransplantasi.<sup>15</sup>

Pemeriksaan kadar HSP, terutama pada HSP70, dapat dilakukan dengan menggunakan metoda *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Absorban dibaca pada 405 nm, dan dihitung dengan curva absorban yang dibandingkan dengan kurva log standart. Nilai normal untuk HSP70 berkisar antara 3,76 $\pm$ 4,65.<sup>16</sup>

Penelitian mengenai kadar HSP ini selanjutnya banyak digunakan dalam memprediksi keadaan klinis pasien dan terapi atau tindakan selanjutnya, terutama dibidang obstetri dan ginekologi, pada pasien-pasien dengan kasus preeclampsia dan kejadian prematuritas.<sup>16</sup>

Penelitian lain mengenai kadar HSP juga dilakukan kepada hewan (ayam broiler) dengan memberikan paparan suhu tinggi pada hewan percobaan, dimana hasilnya dapat meningkatkan jumlah HSP70 pada hewan percobaan. Peningkatan ini selanjutnya direspon dengan memberikan ekstrak jaloh pada hewan percobaan dan dilihat kadar HSP70 setelah pemberian. Hasilnya menunjukkan bahwa peningkatan kadar HSP70 karena adanya faktor suhu yang tinggi, setelah pemberian ekstrak jaloh ternyata dapat menurunkan kadar HSP pada hewan percobaan.<sup>17</sup>

### Implikasi HSP pada Keganasan

HSP diekspresikan dalam berbagai kanker pada manusia. HSP berperan sebagai biomarker pada karsinogenesis dalam beberapa jaringan dan sinyal pada tingkat differensiasi dan agresivitas pada beberapa jenis kanker. HSP juga berperan dalam diagnosis, terapi dan prognose kanker. Tingkat ekspresi HSP pada proses karsinogenesis dapat membantu menunjukkan adanya perubahan abnormal yang sedang terjadi, misalnya ekspresi HSP27 pada endometrium hiperplasia, menandakan adanya metaplasia squamosa pada serviks, ekspresi HSP90 dan 60 yang terkait dengan proses keganasan serviks, uterus, dan usus, serta ekspresi HSP70 yang dikaitkan dengan karsinogenesis sebagai penanda awal karsinoma hepatoseluler.

HSP juga berperan dalam prognosis kanker yang memberikan manfaat penting dalam pengobatan kanker dalam merencanakan terapi selanjutnya. HSP27 diekspresikan dan dikaitkan dengan prognosis buruk pada ovarium, lambung, hati, kanker prostat dan osteosarcoma. HSP70 berkorelasi dengan prognosis buruk pada kanker payudara, kanker endometrium, kanker serviks dan karsinoma sel transisional kandung kemih, sedangkan ekspresi HSP90 berkorelasi buruk pada kanker payudara dan berkorelasi baik pada kanker endometrium.<sup>18</sup> HSP90 yang terekspresi tinggi pada kanker payudara berhubungan dengan tingkat *nuclear* yang tinggi, besarnya tumor, peningkatan jumlah kelenjar getah bening yang terkena, peningkatan HER2 dan ER dan beberapa gambaran klinis yang lebih buruk seperti penurunan angka harapan hidup penderita. Oleh karena itu pada beberapa penelitian, HSP90 digunakan sebagai target ideal untuk pengobatan kanker payudara.<sup>19</sup>

Studi mengenai HSP pada kanker diharapkan akan terus berkembang, yang pada akhirnya diharapkan pengetahuan tentang HSP dapat digunakan pada terapi beberapa jenis kanker.<sup>18</sup>

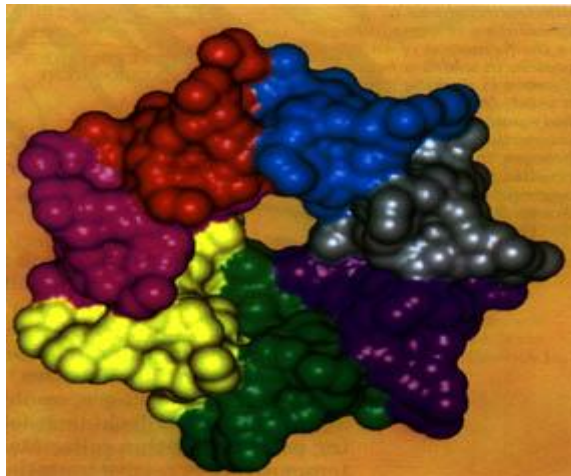
#### RINGKASAN

HSP sebagai molekul chaperone memegang peran penting sebagai *central integrators* dari homeostasis protein di dalam sel. HSP membantu protein dalam membentuk lipatan molekul kompleks protein (*folded protein*), fungsi proteolisis dalam banyak pengaturan penting seperti pertumbuhan, diferensiasi dan kemampuan hidup sel. HSP juga berfungsi sebagai immunogen dalam memberikan respon dari proses inflamasi yang berikatan dengan reseptor permukaan untuk menginduksi reaksi imun adaptif dan sifat immunoregulator tumor dengan mengikat MDSC dan Treg. HSP juga memicu imunitas terhadap tumor, dengan perannya sebagai antigen tumor interseluler dan memicu respon CTL terhadap sel-sel kanker. Penelitian selanjutnya juga menyebutkan, bahwa pengukuran kadar HSP pada beberapa kondisi klinis tertentu, dapat digunakan dalam memprediksi keadaan klinis pasien dan terapi selanjutnya. Studi mengenai HSP pada kanker juga diharapkan akan terus berkembang, yang pada akhirnya diharapkan pengetahuan tentang HSP dapat digunakan juga pada terapi beberapa jenis kanker.

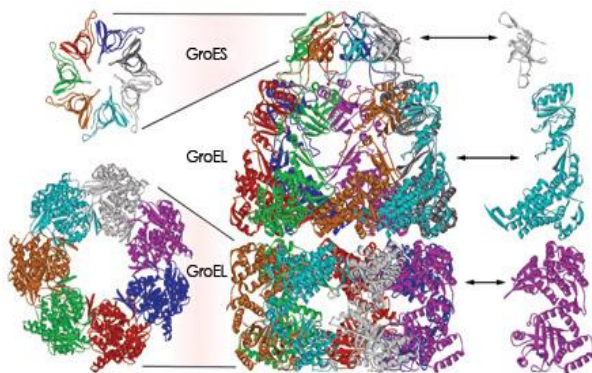
#### DAFTAR PUSTAKA

1. Moseley PL. Heat Shock Protein and heat adaptation of the whole organism. *Jap Physiol.*1997;83(5):1413-7.
2. Heat Shock Protein Research [homepage on internet]. 2013. Available from: [www.heatshock.net](http://www.heatshock.net). Cited 2013, Juny 26.
3. Claderwood SK, S, Murshid A, Gong J. Heat shock proteins: Conditional mediators of inflammation in tumor immunity. *Front Immunol.* 2012;3(75):1-298
4. Brock T. Heat Shock Protein: Linked to Oxidative Stress?. 2013. Available from: [www.caymanche/app/template/Article/2130](http://www.caymanche/app/template/Article/2130). Cited 2013, June 26.
5. Brenu EW, Staines DR, Tajouri L, Huth T, Ashton KJ, Marshal-Gradisnik SM. Heat shock proteins and regulatory T cells. *Autoimmune Diseases.* 2013;2013:1-9.
6. Tsan M, Gao B. Cytokine function of heat shock proteins. *AJP Cell Physiol.* 2014; 286(4):739-44.
7. Heat Shock Proteins-Structure and Overview [homepage on internet]. 2012. Available from: [www.cs.stedwards.edu/chem/chemistry](http://www.cs.stedwards.edu/chem/chemistry). Cited, July 4.
8. Heat Shock Protein, Form and Function: Quick Review [homepage on internet]. 2012 [reviewed 2012 April 17]. Available from: *Exercise Physiologist*.
9. Claderwood SK, Stevenson MA, Murshid A. Heat Shock Proteins, Autoimmunity, and Cancer Treatment. *Autoimmune Dis.* 2012; 2012: 1-136.
10. Cahyadi H, Tyasrini E, Lucianus J. Peranan heat shock protein pada patogenesis penyakit infeksi dan penyakit autoimun. *Journal Kedokteran Maranatha.* 2004; 3(2):110-6.
11. Immunologi Tumor [homepage on internet]. 2012. Available from: [www.wordpress.com/immunologi-kanker](http://www.wordpress.com/immunologi-kanker). Cited 2013, Juny 26.
12. Asea AAA. Interview about Heat shock protein and tumors. 2005. Available from: [www.immunotools.com](http://www.immunotools.com). Cited 2013, Juny 27.
13. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Vinay K, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran: Pathologic Basic of Disease.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010.p.260-330.

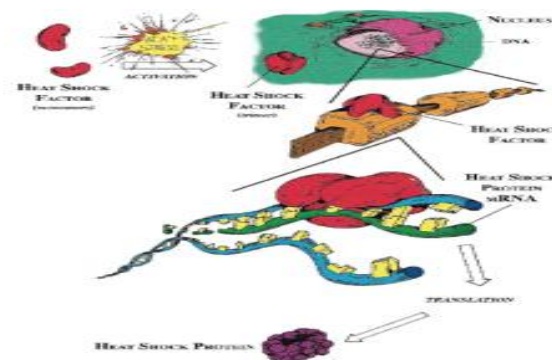
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 17



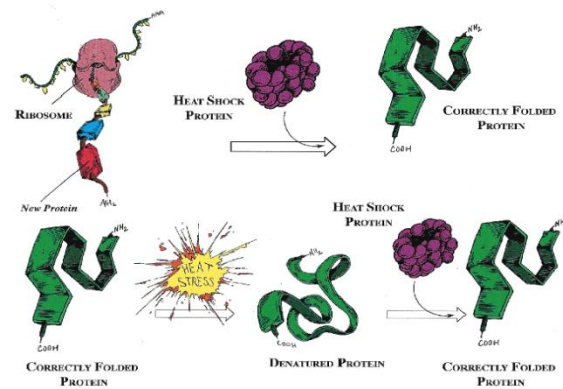
Gambar 1 : Molecular Chaperone.<sup>7</sup>



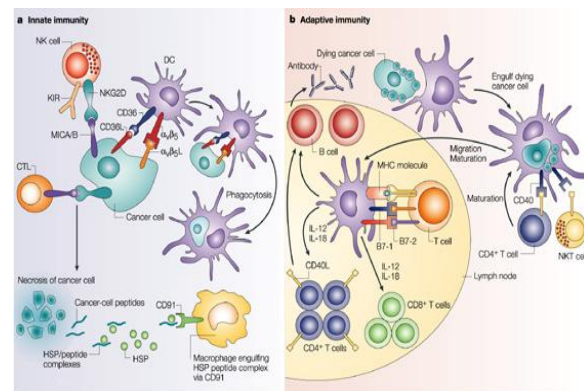
Gambar 2. Struktur GroES/GroEL terdiri dari 2 cincin GroEL (setiap cincin tersusun dari tujuh molekul), dan satu cincin dari molekul GroES. Struktur GroES dan GroEL dapat dilihat disebelah kiri, dan molekul penyusun GroES/GroEL disebelah kanan.<sup>7</sup>



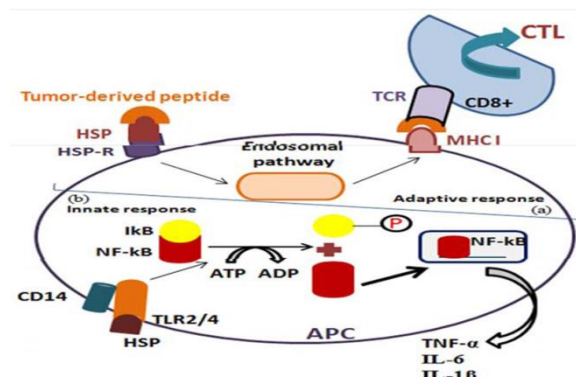
Gambar 3: Mekanisme terbentuknya HSP.<sup>8</sup>



Gambar 4 : Fungsi HSP pada proses menjaga ketepatan formasi pada proses *folding* (pelipatan).<sup>8</sup>



Gambar 5 : fungsi HSP dalam sistem imun<sup>11</sup>



Gambar 6 : Fungsi HSP dalam mekanisme sistem imun terhadap keganasan<sup>14</sup>

Lanjutan Daftar Pustaka

14. Hosseinzadeh S, Daemi A, Bolhasani A. Heat Shock Proteins as the Efficient Vehicle In Cancer. *Journal of Solid Tumor*. 2012; 2(3):47-56.
15. Kadar Heat Shock Protein 70 Serum (HSP1A) pada Kehamilan Normal dan Patologis [homepage on internet]. 2012. Available from: <http://id.scribd.com/doc/146189085/Heat-Shock-Protein-Translation-Obgyn>. Cited 2013, June 26.
16. Subakir BS, Santosa SID, Arleni. Kadar MSA dan HSP70 Pada Plasenta Penderita Preeklampsia. *Makara Kesehatan*. 2008; 12(2):93-5.
17. Sugito, Rahmi E, Isa M. Respon HSP70 dan Kadar Kortisol akibat Pemberian Kombinasi Ekstraks Jaloh dan Kromium pada Ayam Broiler yang mengalami Cekaman Panas. *Jurnal Kedokteran Hewan*. 2012;6(2):112-6.
18. Ciocca RD, Calderwood SK. Heat shock protein in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*. 2005;10(2):86-103.
19. Tinoco G, Warsch S, Gluck S, Avancha K, Montero AJ. Treating Breast Cancer in The 21<sup>st</sup> Century: Emerging Biological Therapies. *J Cancer*. 2013; 4(2):117-32.
20. Pockley, Graham A, de Faire, Ulf, Kiessling, Rolf, *et al*. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertension*. 2005; 20(9): 1815-20.
21. Pathan MM, Latif A, Das H, Shiddique GM, Khan JZ. Heat Shock Protein and their clinical Implications. *Veterinary World*. 2010; 3(12):558-60.