

# Gen Natural Resistance-associated Macrophage Protein-1 (NRAMP1): Polimorfisme dan Hubungannya dengan Patogenesis Tuberkulosis

Julian Cendrasari,  
Kusmardi  
Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia

## ABSTRAK

NRAMP1 (*natural resistance-associated macrophage protein 1*) atau SLC11a1 (*solute carrier family 11 member 1*) merupakan protein membran yang diekspresikan pada endosom akhir/lisosom. Fungsi protein ini adalah sebagai transporter yang dapat memompa keluar kation divalen (misalnya  $Fe^{2+}$ ) ke sitoplasma. Protein ini dikode oleh gen *NRAMP1* yang terletak di kromosom 2q35. *NRAMP1* berperan penting dalam pertahanan tubuh terhadap berbagai infeksi intraseluler yang dimediasi oleh makrofag, termasuk *Leishmania*, *Mycobacterium*, dan *Salmonella*. *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan penyebab penyakit tuberkulosis (TB) memerlukan besi sebagai kofaktor untuk pembentukan superoksida dismutase dan katalase, yaitu enzim yang menetralkan kerja antimikroba dalam fagolisosom sehingga bakteri dapat bertahan hidup di dalam makrofag. Dengan dipompa keluarnya ion besi dari fagosom oleh NRAMP1, bakteri akan kekurangan nutrisi logam ini sehingga pertahanannya terhadap aktivitas bakterisid makrofag akan melemah. Beberapa polimorfisme *NRAMP1* telah diketahui dapat mempengaruhi kerentanan terhadap TB dan progresivitasnya. Polimorfisme gen tersebut menyebabkan perubahan struktur dan ekspresi protein NRAMP1. Empat polimorfisme *NRAMP1* dan hubungannya dengan TB yang telah banyak dipelajari secara global adalah 3'UTR TGTG ins/del, D543N, INT4, dan 5'(GT)<sub>n</sub>.

**Kata kunci:** Makrofag, NRAMP1, Polimorfisme, Tuberkulosis.

## PENDAHULUAN

NRAMP1 (*natural resistance-associated macrophage protein 1*) atau SLC11a1 (*solute carrier family 11 member 1*) adalah protein transmembran pada endosom akhir/lisosom yang memompa keluar kation divalen (misalnya  $Fe^{2+}$ ) ke sitoplasma.<sup>1</sup> Protein ini dikode oleh gen *NRAMP1* yang terletak di kromosom 2q35.<sup>2</sup> NRAMP1 tersusun dari 12 domain transmembran yang mendukung fungsinya sebagai transporter.<sup>2-4</sup>

NRAMP1 diketahui berperan penting dalam pertahanan terhadap bakteri intraseluler. Fungsi pompa NRAMP1 dapat mengurangi ketersediaan besi di dalam fagosom dengan cara memompa besi keluar ke sitoplasma. Akibatnya, pertumbuhan mikroba menjadi terhambat karena besi diperlukan dalam replikasi dan pertahanan mikroba di dalam makrofag.<sup>1</sup> Aktivitas NRAMP1 telah diketahui dapat mempengaruhi kerentanan terhadap berbagai penyakit infeksi, salah satunya adalah tuberkulosis (TB).

TB merupakan masalah kesehatan global yang diperkirakan telah menginfeksi sepertiga populasi penduduk dunia dengan 9 juta orang sakit TB dan 1,5 juta kematian pada tahun 2013.<sup>5</sup> Namun demikian, hanya sebagian kecil (10%) dari individu terinfeksi yang memperlihatkan gejala klinis selama hidupnya.<sup>6</sup> Sebagian besar kasus terdapat di Asia Tenggara (35%), Afrika

(30%), dan Pasifik Barat (20%).<sup>7</sup> Indonesia merupakan negara dengan pasien TB terbanyak kelima di dunia setelah India, Cina, Nigeria, dan Pakistan (WHO, 2013).<sup>5</sup> Jumlah pasien TB di Indonesia diperkirakan sekitar 5,8% dari total jumlah pasien TB di dunia dengan 429.730 kasus baru dan 62.246 kematian setiap tahunnya.<sup>8</sup>

TB adalah penyakit multifaktorial di mana faktor-faktor seperti malnutrisi, infeksi HIV, pengobatan immunosupresi dapat mempengaruhi perkembangan penyakit. Meskipun faktor-faktor tersebut berpengaruh dalam risiko terkena TB, tetapi tidak semua individu yang terinfeksi berkembang menjadi sakit. Selain itu, terdapat perbedaan jumlah kasus TB pada ras atau etnik tertentu.<sup>9</sup> Hal ini menandakan ada perbedaan genetik pada pejamu yang berperan dalam patogenesis TB. Salah satunya adalah polimorfisme gen protein transport *NRAMP1* atau *SLC11A1*.<sup>10</sup>

Beberapa polimorfisme *NRAMP1* telah banyak dipelajari sebagai faktor risiko TB. Jenis polimorfisme yang terjadi adalah insersi/delesi, polimorfisme nukleotida tunggal, dan mikro-satelit/*short tandem repeat polymorphism*.<sup>11</sup>

Saat ini, banyak studi telah dilakukan untuk mempelajari hubungan antara polimorfisme *NRAMP1* dan risiko TB. Makalah ini bertujuan membahas mekanisme yang mendasari hubungan tersebut sehingga diharapkan dapat bermanfaat dalam mengidentifikasi populasi yang memiliki risiko genetik tinggikan pencegahan segera terhadap penyakit serta progresivitasnya dapat dilakukan.

### Gen *NRAMP1*

*NRAMP1* pertama kali ditemukan sebagai gen yang berperan dalam pertahanan melawan patogen intraseluler pada tikus.<sup>12</sup> Pada tahun 1993, Gros, *et al* telah mengisolasi gen *NRAMP1* dan sekuens penuhnya telah diidentifikasi. Sebagian besar mamalia, termasuk manusia memiliki dua gen *NRAMP*.<sup>13</sup>

Gen *NRAMP1* memiliki 15 ekson dan 13.604 pasang basa yang mentranskripsikan 550 asam amino.<sup>10,14</sup> Gen dan region 5'nya kaya akan pengulangan sekuens DNA. Gen *NRAMP1* pada manusia telah dipetakan pada kromosom 2q35.<sup>10</sup> Gen ini mengkode protein integral membran *NRAMP1* dengan berat 90-100 kDa.<sup>4</sup> Urutan asam amino pada *NRAMP1* menunjukkan molekul hidrofobik dengan 12 domain transmembran yang mendukung fungsi trans-

porter (Gambar 1).<sup>3,4</sup> Delapan dari 12 domain ini dikode oleh ekson tersendiri.<sup>2</sup>

*NRAMP1* banyak diekspresikan pada leukosit, makrofag, sel dendritik di darah perifer, hati, paru-paru, dan limpa.<sup>4,15</sup> *NRAMP1* diekspresikan di dalam membran vesikuler intraseluler. Setelah sel terinfeksi oleh bakteri patogen, *NRAMP1* akan direkrut ke membran yang mengelilingi bakteri yang difagosit. Dengan demikian, protein *NRAMP1* dapat memiliki pengaruh langsung pada lingkungan mikro di sekitar patogen.<sup>3</sup>

Eksresi *NRAMP1* terbatas di sel mieloid matur (monosit primer, makrofag, neutrofil) yang ditandai oleh banyaknya mRNA *NRAMP1*. Ekspresinya diatur oleh promotor di regio 263 pasang basa (pb) di atas dari ATG *NRAMP1* (basal) dan regio 325 pb lebih di atas lagi (distal) mengatur spesifisitas mieloid selama diferensiasi sel yang diinduksi oleh vitamin D. *NRAMP1* diekspresikan selama diferensiasi monosit yang terlihat dari adanya akumulasi mRNA *NRAMP1* endogen. Faktor Sp1 (*specificity protein 1*) dan C/EBP (*CCAAT-enhancer-binding proteins*) berkontribusi dalam mengontrol aktivitas promotor *NRAMP1* selama proses maturasi monosit yang diinduksi 1,25-dihidroksivitamin D3. C/EBP dapat merekrut faktor-faktor transkripsi basal, sedangkan Sp1 mengaktifkan transkripsi di lokasi yang lebih distal.<sup>16</sup>

Selain itu, ekspresi *NRAMP1* juga diregulasi oleh interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Ikatan IFN- $\gamma$  pada reseptornya di permukaan sel menyebabkan aktivasi beberapa jalur transduksi sinyal, yaitu jalur *Janus-family kinase* (JAK) dan aktivator transkripsi (STAT). Ikatan reseptor memicu aktivasi JAK yang kemudian memfosforilasi STAT sehingga terjadi translokasi STAT ke nukleus. Di inti, STAT menstimulasi transkripsi gen yang diregulasi IFN- $\gamma$ . Produk dari gen-gen ini menghambat kemampuan hidup patogen yang salah satunya adalah *NRAMP1* (Gambar 2).<sup>17</sup>

### Fungsi *NRAMP1*

*NRAMP1* merupakan protein transport yang berfungsi sebagai pompa kation divalen melewati membran fagosom. Protein ini telah diketahui memiliki peran penting dalam regulasi pertukaran membran vesikel intraseluler dari makrofag.<sup>9</sup> Suatu percobaan mikrofluoresens menggunakan partikel zimosan yang dilabel dengan pewarna fluoresens yang sensitif logam

dimasukkan ke dalam makrofag hidup. Hasilnya memperlihatkan bahwa NRAMP1 memediasi efluks kation divalen ( $Mn^{2+}$ ) secara aktif.<sup>18</sup>

NRAMP1 dapat memompa keluar besi dan aktivitas ini dapat mempengaruhi pertumbuhan bakteri di dalam makrofag. Hal ini dikonfirmasi oleh hubungan *in vivo* antara metabolisme besi dan fungsi NRAMP1 yang membuktikan bahwa kadar besi yang berlebihan dapat menghambat fungsi protein NRAMP1 dan secara kuat menyatakan peran NRAMP1 sebagai pompa besi yang mengosongkan besi dari fagosom sehingga bakteri kekurangan kation yang esensial ini. Selain itu, NRAMP1 juga dapat menstabilkan mRNA dari gen-gen yang terkait dengan aktivasi makrofag. Pada studi lain dikatakan bahwa NRAMP1 diperlukan dalam maturasi fagosom dan penurunan pH. NRAMP1 mempengaruhi replikasi mikobakterium intraseluler dengan mengubah pH fagosom, suatu proses yang diperlukan dalam aktivitas bakterisid. NRAMP1 dapat memenuhi peran ini dengan bertindak sebagai fusogen yang mempromosikan fusi vesikel yang menyebabkan maturasi dan perekrutan aktivitas H1-ATPase vakuolar. Studi lain membuktikan gugus amino terminal NRAMP1 yang berikatan dengan mikrotubulus dapat memediasi transportasi fagosom dan/atau lisosom.<sup>3</sup>

NRAMP1 juga memiliki fungsi lain dalam upregulasi fungsi fagosit seperti transkripsi sitokin, ekspresi molekul MHC kelas II, dan presentasi antigen ke limfosit T. Efek pleiotropik ini kemungkinan karena ekspresi NRAMP1 menyebabkan aktivitas *protein-tyrosine phosphatase* (PTP), suatu enzim yang berperan dalam defosforilasi protein dan transduksi sinyal, yang lebih rendah. Hal ini menyebabkan peningkatan fosforilasi protein dan transduksi sinyal yang positif sehingga terjadi upregulasi fungsi makrofag efektor. Penurunan aktivitas PTP ini bukan suatu hasil dari perubahan ekspresi protein, melainkan suatu mekanisme regulasi reversibel yang melibatkan interaksi dengan substrat logam NRAMP1.<sup>19</sup>

### Peran Besi bagi Bakteri

Besi adalah nutrisi penting bagi sel hidup yang diperlukan oleh berbagai enzim agar dapat berfungsi. Enzim-enzim seperti oksigenase dan hidroksilase membutuhkan besi sebagai kofaktor. Besi juga berperan dalam banyak sitokrom sel dimana besi diperlukan

dalam reaksi-reaksi penting yang terkait dengan fosforilasi oksidatif dan produksi energi. Tanpa suplai besi yang adekuat, sel tidak dapat berfungsi dengan benar dan membangkitkan ATP yang cukup untuk kebutuhan energinya sehingga pada akhirnya akan mati. Kebutuhan bakteri akan besi tidak berbeda dengan sistem sel ini.<sup>20</sup>

Besi dapat menstimulasi pertahanan antimikobakterium dari makrofag. Kation divalen ini merupakan kofaktor yang esensial bagi bakteri untuk pembentukan superoksida dismutase dan katalase, yaitu enzim yang menetralkan kerja antimikroba dalam fagolisosom sehingga meningkatkan ketahanan hidup bakteri intraseluler. Hal ini menyimpulkan bahwa bakteri patogen memerlukan ion-ion logam ini dalam jumlah yang adekuat untuk replikasi intraseluler dalam makrofag. Dengan dipompa keluarinya ion logam dari fagosom, bakteri akan kekurangan nutrisi logam ini sehingga melemahkan pertahanannya terhadap aktivitas bakterisid makrofag.<sup>4</sup>

Beberapa data menunjukkan bahwa besi merupakan penentu dalam progresivitas dan prognosis dari banyak infeksi. Keseimbangan besi tubuh harus dijaga untuk resistensi terhadap infeksi. Di lain sisi, kadar besi yang tidak cukup dapat menghambat pertahanan antimikroba spesifik pada makrofag dan neutrofil, seperti fagositosis, produksi sitokin, *respiratory burst*, aktivitas mieloperoksidase, dan pembentukan radikal oksigen melalui reaksi Haber-Weiss atau Fenton yang dependen terhadap besi. Akan tetapi, kadar besi yang berlebihan dapat memiliki efek yang merusak terhadap pertahanan pejamu melalui mekanisme peningkatan ketersediaan besi yang diperlukan oleh mikroba. Besi yang berlebih juga dapat mengganggu langsung fungsi fagosit.<sup>4</sup>

### Polimorfisme NRAMP1

Polimorfisme genetik adalah varian gen yang sering dan ditemukan di lebih dari 1% kromosom pada populasi umum. Ada banyak jenis polimorfisme. Beberapa polimorfisme dikarenakan varian yang terdiri dari delesi, duplikasi, triplikasi dari ratusan hingga jutaan pasang basa DNA. Polimorfisme dapat juga berupa perubahan pada satu atau beberapa pasang basa DNA yang terjadi di gen atau intron, yang tidak mempengaruhi fungsi gen dan hanya dapat dideteksi oleh analisis DNA langsung. Perubahan sekuens dapat juga terjadi

di sekuens gen pengkode sehingga dihasilkan varian protein berbeda yang menyebabkan fenotip yang berbeda jelas. Perubahan lain dapat terjadi di regio regulasi yang juga penting dalam menentukan fenotip dengan cara mempengaruhi transkripsi atau stabilitas mRNA.<sup>21</sup>

Banyak polimorfisme gen *NRAMP1* yang telah diidentifikasi (Gambar 3). Polimorfisme pengulangan tunggal dan polimorfisme nukleotida tunggal berlokasi di regio promotor (5'(CA)<sub>n</sub> dan -236C/T), dan sembilan polimorfisme bialel ditemukan pada regio gen sisanya. Empat dari delapan polimorfisme bialel terjadi di regio pengkode dimana dua diantaranya memiliki pergantian asam amino (A318V pada ekson 9 dan D543N pada ekson 15). Tiga polimorfisme terjadi pada regio intron (469+14G/C pada intron 4, 577-18G/A pada intron 5, dan 1465-85G/A pada intron 13). Dua polimorfisme insersi/delesi ditemukan di 3'UTR dari *NRAMP1* (1729+55delTGTG dan 276insCAAA280).<sup>4</sup>

Polimorfisme *NRAMP1* yang telah banyak diteliti adalah 3'UTR TGTG ins/del (delesi TGTG pada 3' *untranslated region*), D543N (substitusi basa tunggal G ke A pada kodon 543, menyebabkan penggantian asam aspartat menjadi asparagin), INT4 (penggantian nukleotida tunggal G menjadi C pada intron 4), dan (GT)<sub>n</sub> pada 5' promotor.<sup>9</sup> Keempat alel polimorfisme 5'(GT)<sub>n</sub> adalah T(GT)<sub>5</sub> AC(GT)<sub>5</sub> AC(GT)<sub>n</sub>G dimana alel 1 n=11, alel 2 n=10, alel 3 n=9, dan alel 4 n=4.<sup>4</sup>

### Polimorfisme *NRAMP1* Terkait dengan Penyakit Infeksi dan Autoimun

*NRAMP1* merupakan gen yang penting dalam pertahanan alami terhadap berbagai infeksi intraseluler yang dimediasi oleh makrofag dan merupakan kandidat gen yang terkait dengan kerentanan terhadap penyakit autoimun.<sup>14</sup>

Telah disebutkan bahwa besi memiliki peran yang penting dalam pertahanan terhadap infeksi. Peran ini tidak terlepas dari protein *NRAMP1* yang berfungsi sebagai transporter besi. Beberapa studi menunjukkan bahwa varian-varian polimorfisme *NRAMP1* memiliki peran protektif terhadap tuberkulosis. Studi lain juga menunjukkan bahwa *NRAMP1* dapat mempengaruhi replikasi berbagai bakteri seperti *S.typhimurium*, *L.donovani*, beberapa mikobakteria (*Mycobacterium lepraemurium*, *Myco-*

*bacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*), strain-strain *Salmonella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella pneumotropica*, dan *Candida albicans*. Alel *NRAMP1* juga mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi *Toxoplasma gondii* dan *Francisella tularensis*. Sedangkan, replikasi in vivo atau in vitro patogen lain seperti *Chlamydia*, *Legionella*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus* tidak dipengaruhi oleh alel *NRAMP1*.<sup>4</sup>

Mekanisme keterlibatan gen *NRAMP1* dalam kondisi autoimun masih dalam perkembangan. *NRAMP1* memiliki hubungan dengan artritis rheumatoid, artritis idiopatik juvenile, dan *Crohn's disease*.<sup>22</sup> Peran *NRAMP1* dalam transport besi intraseluler mungkin memiliki pengaruh terhadap stabilisasi mRNA sitokin sehingga menghasilkan efek yang meringankan inflamasi, seperti menurunkan rekrutmen neutrofil.<sup>14</sup>

### Patogenesis TB

*Mycobacterium tuberculosis* adalah agen penyebab tuberkulosis. Habitat patogen ini adalah di dalam makrofag alveolus di mana kuman tersebut mengubah maturasi fagosom dan menghambat fusi fagosom dengan lisosom.<sup>4</sup>

Basil tuberkel memiliki virulensi melalui kemampuannya untuk bertahan di dalam makrofag. Makrofag adalah sel pertama yang diinfeksi oleh *M. tuberculosis*. Pada awal infeksi, basil tuberkulosis dapat bereplikasi tanpa diketahui oleh pejamu, tetapi kemudian, respons sel dapat menstimulasi makrofag untuk membatasi proliferasi bakteri.<sup>1</sup>

*M. tuberculosis* masuk ke dalam makrofag melalui endositosis yang dimediasi oleh beberapa reseptor makrofag: reseptor manosa yang mengikat lipoarabinomannan (glikolipid pada dinding sel bakteri) dan reseptor komplemen yang mengikat mikobakterium yang telah teropsonisasi. Ketika di dalam makrofag, bakteri bereplikasi di dalam fagosom dengan mencegah fusi fagosom dan lisosom. *M. tuberculosis* memblok pembentukan fagosom dengan cara menghambat sinyal Ca<sup>2+</sup> dan proses rekrutmen dan penyusunan protein yang berperan dalam fusi fagosom-lisosom (Gambar 4). Dengan demikian, bakteri berproliferasi dalam makrofag alveolar paru pada tahap paling awal dari tuberkulosis primer (<3 minggu).<sup>1</sup>

*M. tuberculosis* diam di fagosom awal, yang kemudian bakteri menghambat maturasi fagosom menjadi fagosom tahap akhir dan fagolisosom. Bakteri juga menghambat asidifikasi di dalam fagosom. Di dalam fagosom, *M. tuberculosis* dapat menangkap besi baik dari sumber besi di sitoplasma atau dari kompleks reseptor transferrin/transferrin melalui interaksi dengan endosom awal. Bakteri mampu menangkap besi karena sistem siderofor mikobakteria ganda yang terbuat dari mikobaktin. Mikobaktin terdiri dari karboksimikobaktin T yang larut air, yang dianggap merupakan pengangkut besi ke dalam mikobaktin T yang lipofilik pada dinding sel *M. tuberculosis*. Besi fagosom ini dapat dipompa keluar oleh transporter NRAMP1 (Gambar 5).<sup>23</sup>

### Hubungan Polimorfisme NRAMP1 dengan TB

Polimorfisme NRAMP1 mempengaruhi pertumbuhan basil TB dan progresi dari TB paru. Selain itu, varian NRAMP1 juga berpengaruh terhadap fungsi fagolisosom dan proses presentasi antigen dari makrofag paru setelah memfagosit basil. Malfungsi dari aspek ini dapat mengganggu respons imun alami dan adaptif terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Defek imun ini tentu dapat mempengaruhi replikasi basil dan progresivitas TB paru.<sup>24</sup>

Empat polimorfisme SLC11A1 (3'-UTR, D543N, INT4, dan 5'(GT)n) dan hubungannya dengan TB telah banyak dipelajari secara global (Tabel 1). Hubungan sebagian besar varian telah dikonfirmasi oleh metaanalisis di China. Hasilnya mendukung peran SLC11A1 dalam pertahanan pejamu melawan TB. Polimorfisme SLC11A1 pada lokus D543N dan INT4 diperkirakan lebih berkontribusi terhadap progresi infeksi TB daripada meningkatkan kerentanan infeksi.<sup>10</sup>

Suatu penelitian yg dilakukan oleh Nugraha, *et al* menunjukkan bahwa ekspresi protein NRAMP1 dengan pemeriksaan imunohistokimia mengalami penurunan pada individu dengan polimorfisme D543N. Ini menunjukkan bahwa kemungkinan protein NRAMP1 yang dikode oleh gen NRAMP1 dengan polimorfisme D543N mungkin tidak stabil dan cepat rusak.<sup>25</sup> Ekspresi protein NRAMP1 juga lebih tinggi empat kali lipat pada polimorfisme alel 3' 5'(GT)n di regio promotor.<sup>22</sup>

Suatu meta analisis yang menyertakan 82 studi kasus kontrol menemukan bahwa keempat varian genotip, yaitu 3'-UTR, D543N,

INT4, dan 5'(GT)n berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko TB. Secara keseluruhan, polimorfisme D543N yaitu karier alel A (AA+AG) meningkatkan risiko TB sebesar 31% dibandingkan dengan karier homozigot GG. Sedangkan untuk polimorfisme 3'UTR TGTG dengan karier delesi TGTG (TGTG+/-+TGTG-/-) meningkatkan risiko TB sebanyak 45% dibandingkan dengan karier homozigot insersi (TGTG+/+). Polimorfisme INT4, yaitu karier alel C (CC+CG) memiliki peningkatan risiko TB sebesar 27% dibandingkan dengan karier homozigot GG. Dan yang terakhir yaitu polimorfisme (GT)n pada karier alel selain alel 3 dapat meningkatkan risiko TB sebanyak 35% dibandingkan dengan karier alel 3.<sup>9</sup>

Tabel 1. Studi tentang asosiasi gen SLC11A1 (NRAMP1) dengan patogenesis TB<sup>10</sup>

Gen	Polimorfisme (lokasi genetik)	Populasi	Hubungan dengan TB
SLC11A1 (NRAMP1)	Alel 274C (ekson)	USA (anak)	Ya
	3'-UTR	Gambia, Korea Selatan, China	Ya
	D543N (ekson)	Gambia, China	Ya
	5'(GT)n (promotor)	Gambia, Afrika Selatan	Ya
	INT4 (intron)	USA, Tanzania	Tidak
	3'-UTR, D543N	USA, Moroko	Tidak
	3'-UTR, D543N, 5'(GT)n	Gambia, China	Ya
	3'-UTR, D543N, 5'(GT)n, INT4	China	Tidak
		Moroko, Thailand, Kamboja	Ya
		China	Ya
	Turki, China	Tidak	
			Ya

Melalui analisis subgrup, didapatkan bahwa peningkatan risiko ini terjadi pada populasi Asia, sedangkan pada populasi Eropa tidak didapatkan hubungan polimorfisme NRAMP1 dengan peningkatan risiko TB. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan latar belakang genetik dan faktor lingkungan pada kedua populasi.<sup>9</sup>

### RINGKASAN

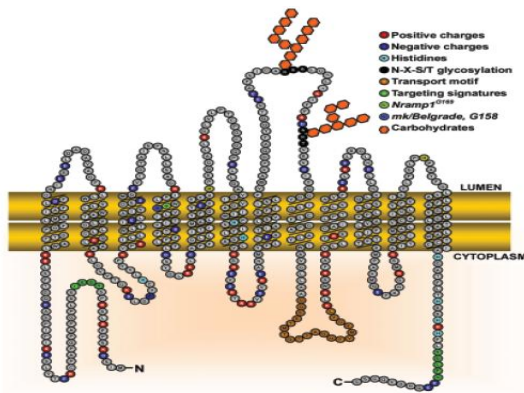
NRAMP1 sebagai transporter besi pada membran fagosom memiliki peran dalam imunitas alami terhadap infeksi patogen intraseluler seperti tuberkulosis. Protein ini memompa keluar besi yang merupakan kation penting bagi bakteri untuk pertahanan dan replikasinya. Polimorfisme pada gen yang mengkode NRAMP1 dapat mengubah struktur

protein dan ekspresinya sehingga individu menjadi rentan terhadap tuberkulosis dan progresivitasnya memburuk. Beberapa studi menunjukkan bahwa empat polimorfisme NRAMP1, yaitu 3'UTR TGTG ins/del, D543N, INT4, dan 5'(GT)n, memiliki pengaruh terhadap kerentanan dan progresivitas penyakit TB. Studi mengenai faktor genetik TB, terutama NRAMP1 diharapkan akan terus berkembang sehingga diharapkan polimorfisme gen NRAMP1 dapat menjadi faktor prognostik pada kerentanan dan tingkat keparahan penyakit TB dalam suatu populasi.

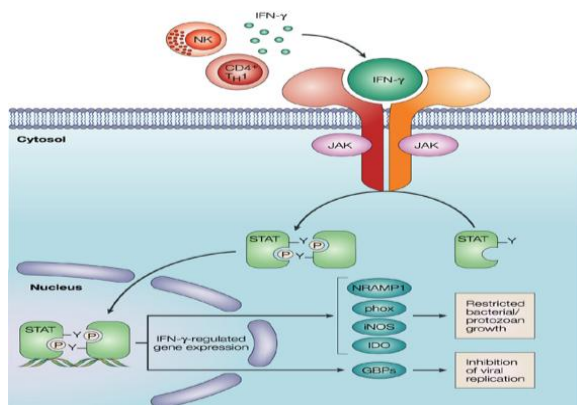
#### DAFTAR PUSTAKA

1. McAdam AJ, Sharpe AH. Infectious diseases. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran: Pathologic Basic of Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010; p.366-371.
2. Marquet S, Lepage P, Hudson TJ, Musser JM, Schurr E. Complete nucleotide sequence and genomic structure of the human NRAMP1 gene region on chromosome region 2q35. *Mamm Genome*. 2000; 9: 755-62.
3. Barton CH, Biggs TE, Baker ST, Bowen H, Atkinson PG. Nramp1: a link between intracellular iron transport and innate resistance to intracellular pathogens. *J Leukocyte Biol*. 1999; 66: 757-62.
4. Cellier M, Gros P. The nramp family. USA: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2004; p.2-32.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. France: WHO Press; 2014; p.8.
6. Wu F, Zhang W, Zhang L, Wu J, Li C, Meng X, *et al*. NRAMP1, VDR, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 gene polymorphisms in susceptibility to tuberculosis among the chinese kazakh population: a case-control study. *Biomed Res Int*. 2013;2013:484535.
7. Greenwood D, Barer M, Slack R, and Irving W. Medical Microbiology, Eighteenth Edition. 2012. Elsevier Ltd. 18, 211-225.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: Bakti Husada; 2011; hal.6.
9. Meilang Q, Zhang Y, Zhang J, Zhao Y, Tian C, Huang J, *et al*. Polymorphisms in the SLC11A1 gene and tuberculosis risk: a meta-analysis update. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:437-46.
10. Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun*. 2012;80:3343.
11. Malik S, Abel L, Tooker H, Poon A, Simkin L, Girard M, *et al*. Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:12183-8.
12. Cheng X, Wang H. Multiple targeting motifs direct NRAMP1 into lysosomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 419: 578-83.
13. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros P. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. *Cell*. 1993;73:469-85.
14. Runstadler JA, S'aila H, Savolainen A, Repo ML, Aho K, Wolf ET, *et al*. Association of SLC11A1 (NRAMP1) with persistent oligoarticular and polyarticular rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis in finnish patients. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 247-56.
15. Castellucci L, Jamieson SE, Miller EN, Menezes E, Oliveira J, Magalhães A, *et al*. CXCR1 and SLC11A1 polymorphisms affect susceptibility to cutaneous leishmaniasis in Brazil: a case-control and family-based study. *BMC Med Genet*. 2010;11:10.
16. Richer E, Campion CG, Dabbas B, White JH, Cellier MF. Transcription factors Sp1 and C/EBP regulate NRAMP1 gene expression. *FEBS J*. 2008;20:5074-89.
17. Taylor GA, Feng CG, Sher A. p47 GTPases: regulators of immunity to intracellular pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2004;2:100-9.
18. Cheng X, Wang H. Multiple targeting motifs direct NRAMP1 into lysosomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;3:578-83.
19. Gomez MA, Li S, Tremblay ML, Olivier M. NRAMP-1 expression modulates protein-tyrosine phosphatase activity in macrophages: impact on host cell signaling and functions. *J Biol Chem*. 2007; 282: 36190-8.
20. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;2:110-30.
21. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Genetic variation in individuals and populations: mutation and polymorphism. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Seventh Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; p.175-205.

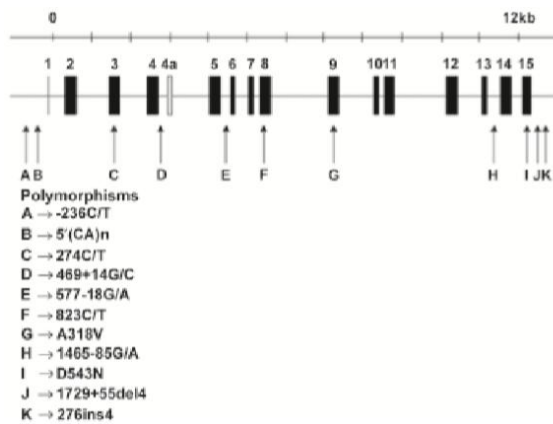
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 64



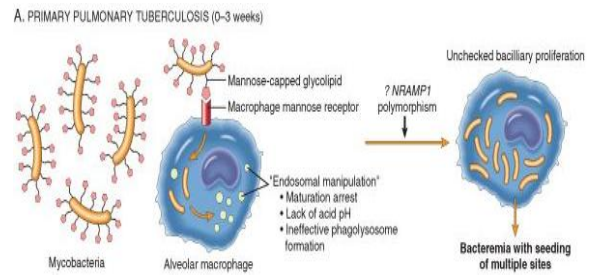
Gambar 1. Struktur protein NRAMP1<sup>4</sup>



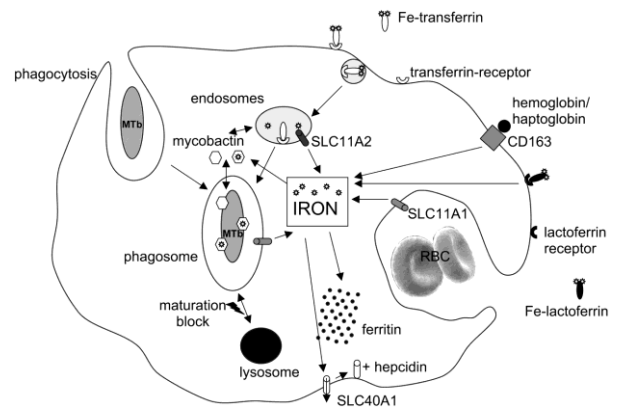
Gambar 2. Regulasi transkripsi gen *NRAMP1* oleh IFN- $\gamma$ <sup>17</sup>



Gambar 3. Polimorfisme NRAMP1<sup>4</sup>



Gambar 4. Patogenesis TB primer<sup>1</sup>



Gambar 5. Gambaran skematik makrofag yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan metabolisme besi di dalamnya.<sup>23</sup>

Lanjutan Daftar Pustaka

22. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Genetic variation in individuals and populations: mutation and polymorphism. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Seventh Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; p.175-205.
23. Gazouli M, Atsaves V, Mantzaris G, Economou M, Nasioulas G, Evangelou K *et al.* Role of functional polymorphisms of NRAMP1 gene for the development of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1323-30.
24. Boelaert JR, Vandecasteele SJ, Appelberg R, Gordeuk VR. The effect of the host's iron status on tuberculosis. *J Infect Dis.* 2007;12:1745-53.
25. Zhang W, Shao L, Weng X, Hu Z, Jin A, Chen S, *et al.* Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (NRAMP1) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1232-6.
26. Anggraini R, Nugraha J, Prihatini, Sudiana IK, Mertaniasih NM, Putra ST, *et al.* NRAMP1 polymorphism and susceptibility to lung tuberculosis in Surabaya, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;46:338-41.