



Infeksi HIV: Respon Imun Seluler dan Humoral HIV Infection: Cellular and Humoral Immune Responses

Selvy Lavia Putri Pricilla^{1*}, Aflah Afina Nurdin¹

¹Departemen Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding author: Jalan Soekarno-Hatta No. 752 Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat, 40614, Indonesia.

E-mail addresses: selvylavia10@gmail.com

2024 BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi

Abstract

HIV stands for Human Immunodeficiency Virus, which as the name suggests damages the human immune system. HIV is the virus that causes Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Since the beginning of the HIV epidemic, many studies have shown that HIV infection directly affects the immune system, from both humoral and cellular immunity aspects. The purpose of this journal is to provide information on the mechanisms of humoral and cellular immune responses in HIV infection. HIV infection directly affects the immune system, from both humoral and cellular immunity aspects. Cellular immunity involves T cells in the identification and destruction of pathogens infected with body cells. Cellular components interact and instruct the adaptive immune response. Complementary humoral immunity and mediators between innate and adaptive immune responses can directly neutralize viruses and modulate pathogen elimination. Humoral immunity is immunity with antibody formation by plasma cells derived from B lymphocytes, as a result of cytokines released by activated CD4 lymphocytes.

Article info

Article history:

Received : 26 July 2024

Revised : 30 November 2024

Accepted : 23 December 2024

Available online : 31 December 2024

Keywords:

Cellular Immune Response

Humoral Immune Response

HIV

1. PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus RNA dari keluarga Retroviridae, subfamili Lentivirinae. Virus ini menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), suatu kondisi yang melemahkan sistem kekebalan tubuh secara menyeluruh. HIV dapat secara langsung mempengaruhi sistem imun, baik imunitas humoral maupun selular. Infeksi HIV terutama menyerang sistem kekebalan tubuh dan sistem saraf pusat. Namun, virus ini lebih sering menginfeksi limfosit T, karena sel-sel ini memiliki reseptor CD4+ yang berafinitas tinggi dengan glikoprotein permukaan HIV gp120[1].

Perjalanan infeksi HIV terdiri dari tiga periode. Yang pertama Periode jendela terjadi ketika seseorang mengalami tahap awal infeksi dan hasil dalam darah akan menunjukkan negatif, karena antibodi terhadap HIV belum terbentuk. Pada tahap ini juga HIV sudah dapat menular kepada seseorang. Periode kedua adalah periode inkubasi yang mulai memunculkan berbagai gejala,

karena HIV telah masuk ke dalam tubuh. Pada periode ini dapat terjadi rentang 5-10 tahun. Lalu periode terakhir adalah AIDS, di mana kemampuan sistem imun menjadi menurun oleh infeksi HIV yang telah menyebar di seluruh tubuh. Seseorang yang mengidap HIV akan memiliki waktu berbeda-beda untuk mencapai tahap AIDS. Faktor gaya hidup dapat menjadi penentu cepat atau lambatnya seseorang berada di tahap AIDS. Antibodi HIV dapat diskriminasi melalui serum, darah, urin, ataupun saliva. Namun, dengan adanya terapi ARV dapat memperlambat perkembangan HIV di dalam tubuh [2]. Tujuan dari jurnal ini adalah untuk memberikan informasi mengenai mekanisme respon imun humoral dan seluler pada infeksi HIV.

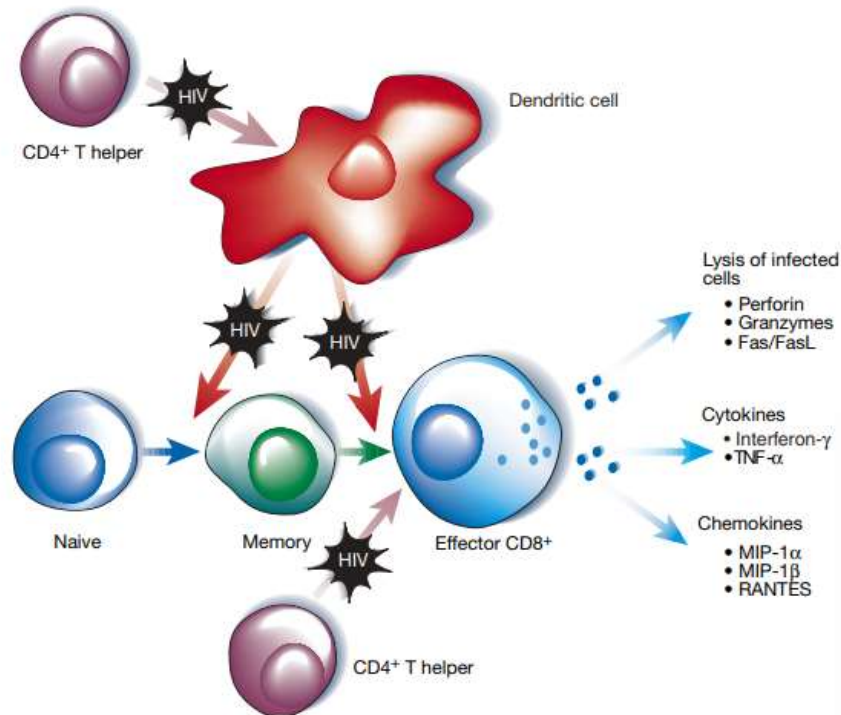
2. METODE

Metode yang dilakukan pada penelitian ini yaitu melakukan studi literatur dari berbagai sumber platform publikasi ilmiah. Studi literatur menggunakan 20 jurnal referensi yang dilakukan dengan bantuan database seperti Google Scholar, ResearchGate, PubMed, dan Sciencedirect dengan kata kunci "*humoral immune response in HIV infection*", "*cellular immunity hiv infection*". Dari beberapa referensi yang diperoleh dilakukan skrining dan penyeleksian referensi. Penyeleksian referensi yang digunakan dengan cara membuat kriteria eksklusi dan kriteria inklusi. Kriteria eksklusi dari Jurnal yang digunakan meliputi mekanisme respon imun humoral, respon imun seluler dan komplemen-komplemen yang berperan dalam respon imun.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Respon Imun Seluler

Human Immunodeficiency Virus (HIV) menginfeksi sel inang dengan cara berikatan dengan reseptor CD4+ dan berinteraksi dengan reseptor kemokin CCR5 atau CXCR4. Sel-sel yang terinfeksi HIV akan merespons antigen virus baik secara seluler maupun humoral. Respon imun seluler merupakan bagian dari sistem imunitas yang melibatkan sel-sel untuk melawan infeksi. Imunitas seluler melibatkan sel T dalam identifikasi dan penghancuran patogen yang terinfeksi sel tubuh [3]. Misalnya, sel T sitotoksik atau sel T CD8+ memainkan peran utama dalam respon imun seluler. Sel-sel ini mampu mengenali dan membunuh sel tubuh yang telah terinfeksi oleh virus. Mereka mengenali fragmen protein virus yang dipresentasikan oleh Molekul MHC Kelas I pada permukaan sel yang terinfeksi. Pada infeksi HIV, sel T CD8+ spesifik terhadap protein HIV akan berkembang biak secara besar-besaran dan mencoba untuk mengeliminasi sel yang terinfeksi [4]. Yang kedua sel T Helper (CD4+) membantu mengatur dan mendukung respon imun dengan melepaskan sitokin yang mengaktifkan sel T lainnya dan sel B. Mereka juga berperan dalam mempromosikan pembentukan sel T sitotoksik dan sel B yang memproduksi antibodi [5]. HIV secara khusus menargetkan dan menginfeksi sel T CD4+, menyebabkan penurunan jumlah sel ini dan melemahkan sistem imun secara keseluruhan. Sel T CD4+ yang terinfeksi oleh HIV akan dihancurkan baik oleh efek langsung dari replikasi virus maupun oleh sel T CD8+ yang mengenali sel T CD4+ yang terinfeksi sebagai ancaman [6]. Yang ketiga makrofag dan sel dendritik juga terlibat dalam respon imun seluler dengan menelan patogen dan mempresentasikan antigen kepada sel T, yang kemudian diaktivasi untuk melawan infeksi. Namun, makrofag dan sel dendritik juga dapat menjadi tempat replikasi HIV, meskipun mereka tidak dihancurkan secara langsung oleh virus [3].



Gambar 1. Interaksi antara virus HIV dengan sistem imun tubuh (CD4+ T helper, sel dendritik, dan sel CD8+ T) [19]

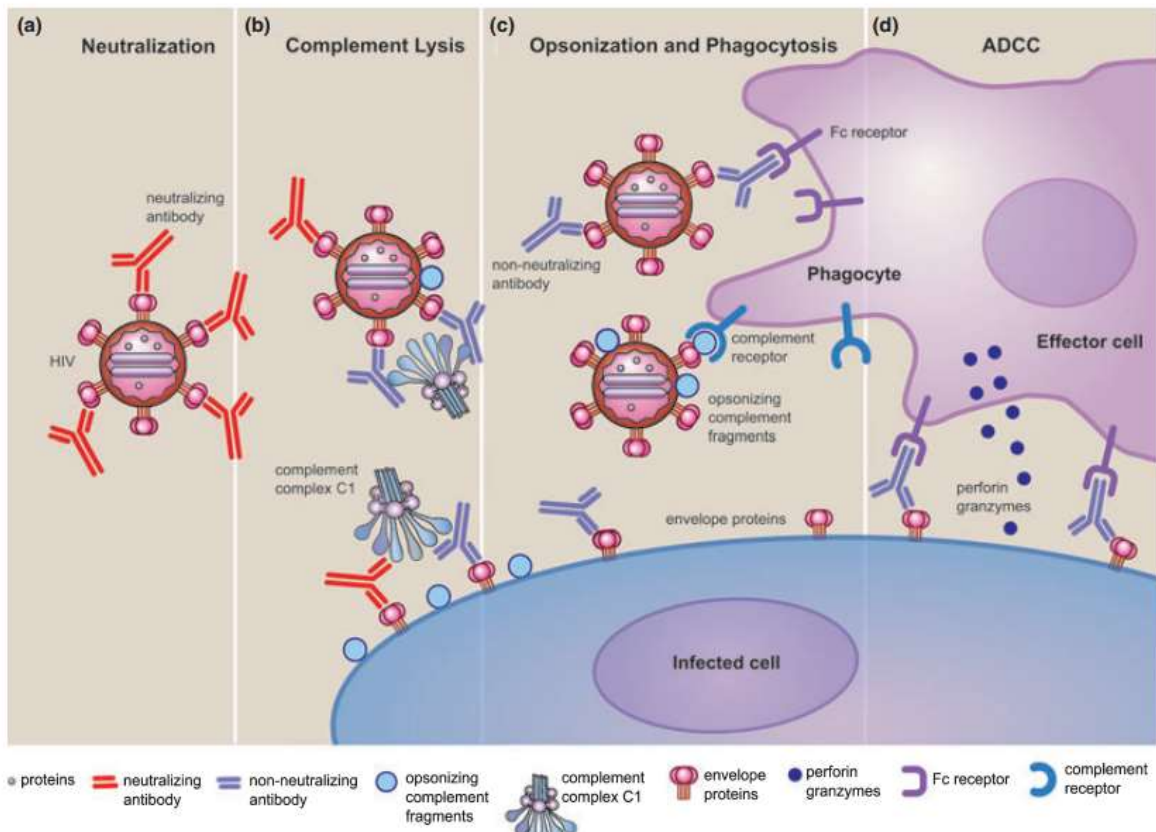
Pada awal infeksi HIV, virus memasuki tubuh melalui jaringan mukosa dan darah, menginfeksi sel T CD4+, makrofag, dan sel dendritik. Replikasi virus di kelenjar limfatik menyebabkan penyebaran virus ke seluruh tubuh. HIV menyebabkan lisis sel T CD4+ yang terinfeksi, baik melalui efek sitopatik langsung dari replikasi virus maupun melalui mekanisme tidak langsung seperti apoptosis yang diinduksi oleh aktivasi berlebihan sel T dan pembunuhan oleh sel T sitotoksik CD8+. Seiring berjalannya waktu, jumlah sel T CD4+ menurun drastis, mengakibatkan kerusakan pada fungsi sistem imun yang tidak mampu lagi mengendalikan infeksi HIV secara efektif. Penurunan jumlah sel T CD4+ juga mengakibatkan gangguan pada respons imun lainnya, termasuk penurunan kemampuan sel T memori dan sel T sitotoksik dalam merespons infeksi [3].

HIV memiliki beberapa mekanisme untuk menghindari deteksi oleh sistem imun. Infeksi menargetkan sel-sel kekebalan utama yaitu sel T CD4+ melalui integrasi genomnya ke dalam inang, tingkat mutasi yang cepat dan respon antibodi yang umumnya lemah dihasilkan oleh inang [22]. Selain itu, penyebaran HIV-1 di dalam aliran darah difasilitasi oleh pembentukan sinapsis virologi, yang merupakan zona terpolarisasi sementara dari kontak sel-ke-sel antara sel yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi [23]. Lebih lanjut, integrasi genom retrovirus memungkinkan infeksi yang berkepanjangan pada sel inang, yang akan menghasilkan miliaran virus baru setiap hari [22].

Mekanisme lain melalui variasi genetik yang tinggi pada protein envelope, yang memungkinkan virus untuk menghindari pengenalan oleh sel T dan antibodi. Secara keseluruhan, respon imun seluler adalah bagian penting dari pertahanan tubuh terhadap infeksi HIV, tetapi virus ini memiliki strategi yang efektif untuk menginfeksi dan merusak sel T CD4+, yang pada akhirnya melemahkan sistem imun dan memfasilitasi perkembangan penyakit menjadi AIDS [4].

3.2 Respon Imun Humoral

Respon imun humoral dalam menetralkan dan mengeliminasi antigen ekstraseluler dimediasi oleh antibodi yang merupakan respon imun adaptif. Sel B atau sel limfosit B berperan dalam imunitas humoral yang memproduksi antibodi spesifik terhadap banyak tipe protein [6]. Sel limfosit B naif mengekspresikan antibodi IgG dan IgD yang berfungsi sebagai reseptor antigen. Antibodi diekspresikan setelah melalui proses aktivasi yang menghasilkan proliferasi dari sel spesifik antigen dan berdiferensiasi menjadi sel efektor. Pada proses diferensiasi, beberapa sel B mulai dapat memproduksi beberapa antibodi dengan isotype yang memiliki panjang rantai yang berbeda, yang akan memediasi sel efektor yang berbeda dan dapat melawan beberapa jenis mikroorganisme yang berbeda [8].



Gambar 2. Bagaimana antibodi memerangi HIV-1. (a) Netralisasi virus bebas oleh antibodi, (b) lisis yang diperantarai komplemen dari virus bebas dan sel yang terinfeksi yang dipicu oleh antibodi, (c) opsonisasi partikel virus oleh antibodi dan fagositosis partikel virus melalui reseptor Fc atau komplemen, (d) sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (ADCC) terhadap sel yang terinfeksi. Anti-bodi yang menetralkan (merah), yang tidak menetralkan (biru), reseptor Fc (ungu), komponen komplemen (biru muda), reseptor komplemen (hitam) [20]

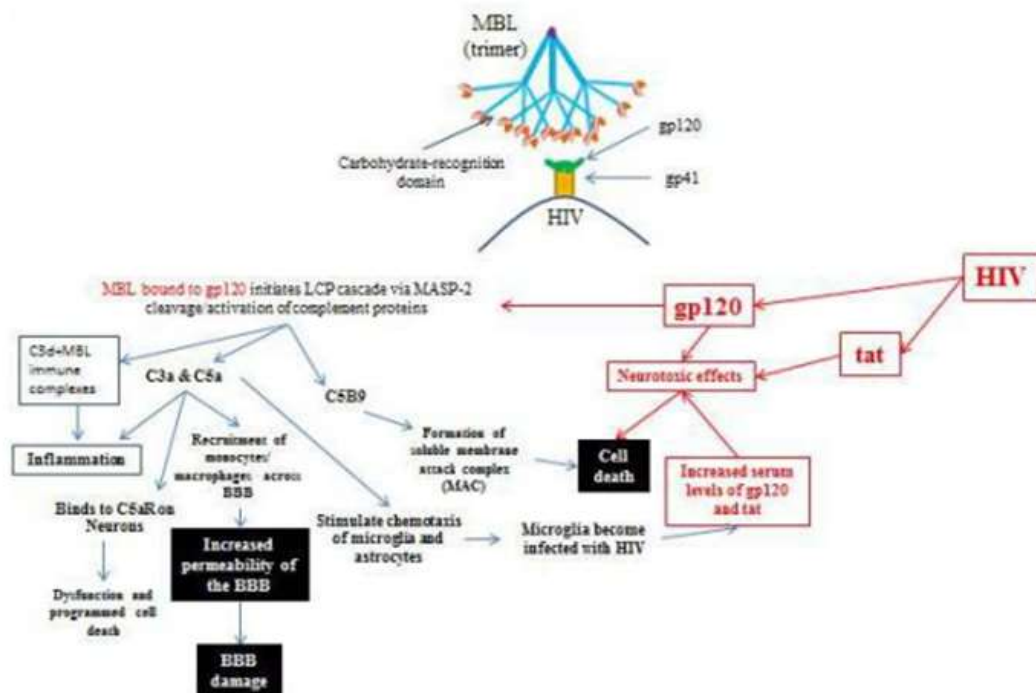
HIV dapat menginfeksi tubuh melalui beberapa jalur: masuk langsung ke aliran darah, menembus permukaan mukosa yang rusak, dan ditransmisikan dari ibu ke anak selama kehamilan, persalinan, atau melalui ASI. Setelah masuk ke tubuh, virus HIV baik dalam bentuk partikel bebas maupun di dalam sel T CD4+ yang terinfeksi, akan mencapai kelenjar getah bening regional. Di sini, virus memicu respons imun seluler dan humoral untuk melawan infeksi. Namun, infeksi HIV mengganggu fungsi imunitas humoral dengan cara menghambat proliferasi sel B yang normal, menyebabkan pembentukan plak hemolitik dan mengakibatkan peningkatan kadar imunoglobulin serum (hipergammaglobulinemia) ([7]. HIV dapat masuk ke tubuh melalui darah, mukosa yang rusak, atau transmisi dari ibu ke anak. Virus kemudian menyebar ke kelenjar getah bening, memicu respons imun, namun juga mengganggu fungsi normal sistem imun, terutama imunitas humoral. Gangguan ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi imunologis [8].

Dalam kondisi normal, imunitas humoral melibatkan produksi antibodi oleh sel plasma yang berasal dari limfosit B. Proses ini dibantu oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4 yang teraktivasi interleukin-2 (IL-2), faktor pertumbuhan sel B (BCGF) dan faktor diferensiasi sel B (BCDF). Faktor-faktor ini merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil antibodi. Antibodi yang dihasilkan berperan dalam proses opsonisasi, yang meningkatkan kemampuan fagositosis dan aktivitas pembunuhan sel oleh neutrofil dan makrofag. Namun, pada infeksi HIV, gangguan pada aktivitas humoral ini mengganggu fungsi normal sistem imun dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi imunologis [11].

3.2.1. Komplemen sistem Humoral melawan virus HIV

Interaksi komponen-komponen bagian humoral dari respon imun bawaan sangat penting dalam melindungi inang dari serangan patogen. Komponen seluler berinteraksi dan menginstruksikan respon imun adaptif. Komplemen sistem imunitas humoral dan mediator antara respon imun bawaan dan adaptif dapat secara langsung menetralkan virus dan

memodulasi eliminasi pathogen. Terjadi interaksi antara protein pentraxin dengan komponen respon humoral yang memainkan peran penting dalam infeksi suatu penyakit. Dimana protein pentraxin yang disintesis menjadi penanda adanya suatu infeksi, peradangan dan kerusakan suatu jaringan [12].



Gambar 3. Lektin pengikat manosa mengikat glikoprotein amplop HIV-1 gp120 dan mengaktifkan jalur komplemen untuk opsonisasi dan fagositosis HIV-1 [21]

Interaksi komplemen sistem dan virus HIV terjadi saat MBL mengikat glikoprotein virus HIV. Glikoprotein virus yang dilapisi C3 mengikat CR1 dan meningkatkan respon imun humoral dari sel B. Disamping itu, secara bersamaan CR2 dari sel B akan mengenali C3 ketika terjadi pembelahan virus di dalam sel yang telah terinfeksi. C3 membelah menjadi iC3b, C3dg dan C3d untuk menurunkan ambang batas aktivasi sel B. CR1 dan CR2 tersebut berkontribusi pada respon IgM atau IgG dan memainkan peran penting dalam aktivasi komplemen dalam respon imun terhadap virus [13].

Virus dalam menginfeksi sel inang melakukan mekanisme untuk menghindari respon imun dengan beberapa cara. Virus HIV menggabungkan protein kontrol komplemen CD55 dan CD59 ke dalam virion untuk menghindari respon komplemen. Hal tersebut menghambat komplemen, baik dari inang atau yang disintesis secara viral, melindungi sel yang terinfeksi dari lisis dan memungkinkan proliferasi virus. Saat HIV memasuki sel T CD4 + melalui reseptor komplemen. Protein HIV gp41 dan gp120 mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik dan lektin. Pada saat yang sama, kedua protein di atas menghambat MAC [14]. Pembentukan MAC dengan merekrut Faktor H dan CD59 ke permukaan sel inang yang terinfeksi virus untuk menghapuskan lisis yang dimediasi oleh komplemen. Oleh karena itu, komplemen membantu masuknya virus tetapi virus mencegah lisis sel dengan menghambat sisa kaskade komplemen [15].

Virus HIV dikaitkan dengan penurunan produksi trombin [16]. NAb memfasilitasi penyerapan, pemrosesan, dan penyajian antigen oleh sel B. NAb mengikat virus pada tahap awal infeksi untuk mencegah penyebaran virus ke organ target vital. Selain itu, NAb hadir dalam IVIg mengikat CCR5 untuk menghambat infeksi HIV tropik CCR5 pada makrofag dan limfosit. Kadar yang relatif rendah dan spesifisitas yang terbatas dari NAb tidak cukup untuk memberikan perlindungan kekebalan yang lengkap. Mereka juga menunjukkan kemampuan netralisasi, opsonisasi, dan pengikatan komplemen yang terbatas dibandingkan dengan Ab spesifik dari respons adaptif. NAb juga menghambat infeksi HIV tropik CCR5. IVIg mengandung anti-CCR5 Ab yang menghambat infeksi HIV-1 pada makrofag manusia dan sel T CD4+ oleh CCR5-tropik tetapi tidak pada HIV-1 tropik CXCR4. IVIg juga mengandung NAb yang ditujukan terhadap beberapa molekul permukaan

sel lainnya, termasuk CD4, CD5, motif adhesi dan CD95. Data ini menunjukkan bahwa NAb adalah bagian penting dari respons imun humoral bawaan terhadap virus [17].

Pentraxin mengenali dan mengikat antigen virus untuk memulai respon imun bawaan humoral. Namun, peran spesifik pentraxin dalam infeksi virus belum dipelajari dengan baik. Sebagai bagian dari imunitas bawaan humoral, komplemen, sistem kontak, NAb dan pentraxin bekerja sama untuk mengembangkan jaringan kaskade yang rumit sebagai respons terhadap infeksi virus. Jaringan-jaringan ini saling berhubungan satu sama lain untuk mengenali dan menghilangkan virus yang menyerang. Namun, virus menggunakan berbagai strategi untuk menghindari respons imun dengan mengorbankan beberapa protein dari respons bawaan secara bersamaan. Upaya lebih lanjut harus memeriksa jalur pensinyalan yang memodulasi setiap komponen. Karena interaksi yang kompleks antara komponen-komponen humoral [18].

4. KESIMPULAN

Infeksi HIV secara langsung mempengaruhi sistem imun, baik dari aspek imunitas seluler maupun humoral. Imunitas seluler melibatkan sel T dalam identifikasi dan penghancuran patogen yang terinfeksi sel tubuh. Komponen seluler berinteraksi dan menginstruksikan respon imun adaptif. Komplemen sistem imunitas humoral dan mediator antara respon imun bawaan dan adaptif dapat secara langsung menetralkan virus dan memodulasi eliminasi patogen. Imunitas humoral adalah imunitas dengan pembentukan antibodi oleh sel plasma yang berasal dari limfosit B, sebagai akibat sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4 yang teraktivasi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Dosen Pengampu mata kuliah Virologi Program Studi Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung dan juga teman-teman yang sudah membantu dalam pembuatan artikel ilmiah ini.

6. DAFTAR REFERENSI

- [1] M. Aid et al., "Follicular CD4 T helper cells as a major HIV reservoir compartment: A molecular perspective," *Front Immunol*, vol. 9, no. JUN, Jun. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00895.
- [2] O. Bannard and J. G. Cyster, "Germinal centers: programmed for affinity maturation and antibody diversification," *Apr.* 01, 2017, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.coi.2016.12.004.
- [3] O. F. Brandenburg, C. Magnus, P. Rusert, R. R. Regoes, and A. Trkola, "Different Infectivity of HIV-1 Strains Is Linked to Number of Envelope Trimers Required for Entry," *PLoS Pathog*, vol. 11, no. 1, pp. 1-15, 2015, doi: 10.1371/journal.ppat.1004595.
- [4] E. Brenna et al., "CD4+ T Follicular Helper Cells in Human Tonsils and Blood Are Clonally Convergent but Divergent from Non-Tfh CD4+ Cells," *Cell Rep*, vol. 30, no. 1, pp. 137-152.e5, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.016.
- [5] E. Chertova et al., "Envelope Glycoprotein Incorporation, Not Shedding of Surface Envelope Glycoprotein (gp120/SU), Is the Primary Determinant of SU Content of Purified Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Simian Immunodeficiency Virus," *J Virol*, vol. 76, no. 11, pp. 5315-5325, Jun. 2002, doi: 10.1128/jvi.76.11.5315-5325.2002.
- [6] Haynes, B.F., Burton, D.R., and Mascola, J.R. (2019). Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med* 11, eaaz2686.
- [7] Meilani, D., Anggraeni Sih Prabandari, Abbas Mahmud Khoirin Maghfiroh, Anisa Dwirizky Abdullah, Rizki Nisfi Ramdhini Romauli Anna Teresia Marbun, Nita Andriani Lubis Larasti Putri Umizah, Liza Mutia. (2023). *Imunologi Dasar*. Yayasan Kita Menulis
- [8] Althuwaiqeb, S.A. and Bordoni, B. (2023) *Histology, B Cell Lymphocyte*, StatPearls. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/>
- [9] Rostina, J. (2017). Potret kejadian infeksi oportunistik pada perempuan dengan HIV/AIDS (pp. 164-172).
- [10] Pagaya, J., & Que, B. J. (2017). RESPON IMUN SELULER DAN HUMORAL TERHADAP INFEKSI HIV. *Molucca Medica*, 41-49.
- [11] Savira, M. (2017). Imunologi human immunodeficiency virus (HIV) dalam Kehamilan. *Jurnal Ilmu Kedokteran (Journal of Medical Science)*, 8(1), 1-7.
- [12] Porte R, Davoudian S, Asgari F, Parente R, Mantovani A, Garlanda C, et al. (2019). The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis. *Front Immunol.*;10:1-11.
- [13] K.B. Alexandre, E.S. Gray, B.E. Lambson, P.L. Moore, I.A. Choge, K. Mlisana, S.S. Karim, J. McMahon, B. O'Keefe, R. Chikwamba, L. Morris. (2010). Mannose-rich glycosylation patterns

- on HIV-1 subtype C gp120 and sensitivity to the lectins, Griffithsin, Cyanovirin-N and Scytovirin, *Virology* 402. 187-196.
- [14] Cha, L. et al., (2014). Interferon-alpha, immune activation and immune dysfunction in treated HIV infection. *Clinical & Translational Immunology*, 3(2), p.e10. Available at: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/cti.2014.1>
 - [15] J. Zhang, G. Li, X. Liu, Z. Wang, W. Liu, X. Ye. 2009. Influenza A virus M1 blocks the classical complement pathway through interacting with C1qA, *J. Gen. Virol.* 90.. 2751-2758
 - [16] P. Avirutnan, A. Fuchs, R.E. Hauhart, P. Somnuk, S. Youn, M.S. Diamond, J.P. Atkinson. 2010. Antagonism of the complement component C4 by flavivirus nonstructural protein NS1, *J. Exp. Med.* 207. 793-80617.
 - [17]. Popovic, S. Paskas, M. Zivkovic, L. Burysek, Y. Laumonier. 2010. Human cytomegalovirus increases HUVEC sensitivity to thrombin and modulates expression of thrombin receptors, *J. Thromb. Thrombolysis* 30. 164-171.
 - [18] S. Bozza, F. Bistoni, R. Gaziano, L. Pitzurra, T. Zelante, P. Bonifazi, K. Perruccio, S. Bellocchio, M. Neri, A.M. Iorio, G. Salvatori, R. De Santis, M. Calvitti, A. Doni, C. Garlanda, A. Mantovani, L. Romani. (2006). Pentraxin 3 protects from MCMV infection and reactivation through TLR sensing pathways leading to IRF3 activation, *Blood* 1083387-3396
 - [19] McMichael, A. J., & Rowland-Jones, S. L. (2001). Cellular immune responses to HIV. *Nature*, 410(6831), 980-987.
 - [20] Huber, M., & Trkola, A. (2007). Humoral immunity to HIV-1: neutralization and beyond. *Journal of internal medicine*, 262(1), 5-25.
 - [21] Geffen, B. J. (2013). Novel role of MBL in HIV-1 related neuroinflammation and CNS impairment in methamphetamine users. University of California, San Diego.
 - [22] Kirchhoff, F. (2010). Penghindaran kekebalan dan penanggulangan faktor restriksi oleh HIV-1 dan lentivirus primata lainnya. *Cell Host & Microbe* 8, 55-67.
 - [23] Real, F., Sennepin, A., Ganor, Y., Schmitt, A., dan Bomsel, M. (2018). Pencitraan langsung transfer HIV-1 melintasi sinapsis virologi sel T ke sel epitel yang mendorong infeksi makrofag stroma. *Cell Rep* 23, 1794 - 1805.