

Transport, Metabolisme dan Peran Vitamin A dalam Imunitas

Putu Nita Cahyawati

Bagian Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa, Bali, Indonesia

Pendahuluan

Vitamin A sangat penting bagi kehidupan. Vitamin A diperoleh melalui makanan yang mengandung prekursor vitamin A (seperti karotenoid) atau vitamin A itu sendiri dalam bentuk retinyl ester. Asam retinoat merupakan metabolit aktif dari vitamin A, yang berfungsi untuk meregulasi berbagai fungsi seluler seperti proliferasi sel, diferensiasi dan kematian sel pada berbagai tipe sel. Vitamin A juga berperan dalam berbagai fungsi biologis tubuh seperti perkembangan embrio, penglihatan dan fungsi otak.^{1,2}

Defisiensi vitamin A merupakan salah satu masalah kesehatan serius, khususnya di negara berkembang. Kondisi ini menyebabkan tingginya risiko infeksi gastrointestinal, infeksi paru, dan rendahnya respon terhadap vaksinasi, sehingga meningkatkan angka mortalitas pada anak-anak.¹ Peran vitamin A pada sistem imun pertama kali dicetuskan pada abad ke 20 oleh Edward Mellanby dan Harry Green.² Selama dekade terakhir penelitian tentang peran vitamin A pada imunitas telah banyak dilakukan. Melalui artikel ini penulis mencoba memberikan gambaran dan pemaparan tentang transport, metabolisme dan peran vitamin A serta peranannya dalam imunitas.

Transport dan Metabolisme Vitamin A dalam Tubuh

Vitamin A merupakan nutrisi esensial yang larut dalam lemak. Vitamin A dalam makanan akan diserap melalui lumen usus halus.^{3,4} Vitamin A yang diperoleh dari diet dapat dalam bentuk *all-trans-retinol*, *retinyl esters*

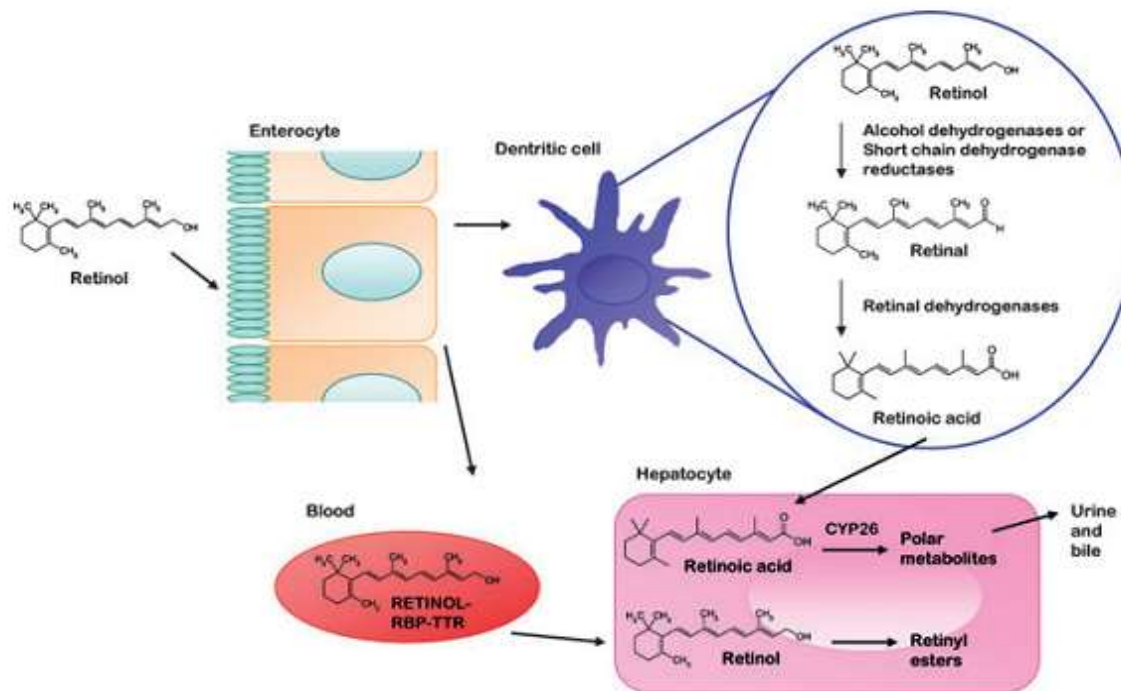
atau *b-carotene*.^{1,5} Absorpsi retinol bervariasi mulai dari 75% hingga 100%, sedangkan absorpsi β -carotene bervariasi mulai dari 3% hingga 90%. Tahap awal dari proses pencernaan dan absorpsi ini adalah penghancuran karotenoid dan vitamin A pada fase lemak yang terjadi di dalam lambung dan duodenum. Selama proses ini akan dibentuk *mixed micelles* yang merupakan gabungan fosfolipid, kolesterol, asam lemak bebas, aminogliseryl, lipofosfolipid dan garam empedu. Pembentukan ini bertujuan untuk mempermudah absorpsi oleh sel enterosit.⁴

Vitamin A dalam bentuk *all-trans-retinol* akan diesterifikasi menjadi *retinyl esters* dan disimpan dalam hati atau dapat berikatan dengan retinol binding protein (RBP) sehingga dapat ditransport ke jaringan target. *All-trans-retinol* kemudian dioksidasi di dalam sel menjadi *all-trans-retinal* dengan bantuan enzim *alcohol dehydrogenase* (ADH). Tahapan ini juga dapat diregulasi oleh enzim *retinol dehydrogenases* (RDH), khususnya RDH1, RDH10 dan DHRS9 yang merupakan bagian dari keluarga *short chain dehydrogenase reductase* (SDR). Selanjutnya enzim sitosol *retinal dehydrogenase* (RALDH) (atau *aldehyde dehydrogenase* (ALDH)) mengkatalisis oksidasi ireversibel *all-trans-retinal* menjadi asam retinoat atau *all-trans-retinoic acid* (ATRA).^{1,3,5}

Retinal dehydrogenases merupakan enzim yang diregulasi secara ketat dan hanya diekspresikan pada sel tertentu saja. Enzim ini diekspresikan pada *gut-associated dendritic cells* (DCs) dan *intestinal epithelial cells* (IECs) serta terdapat dalam 2 bentuk isoform yaitu RALDH-1 mRNA yang diekspresikan

pada sel dendritik di Payer's Patches dan IEC, sedangkan RALDH-2 mRNA diekspresikan pada sel dendritik di *mesenteric lymph nodes* (MLNs). Berdasarkan hasil penemuan ditemukan bahwa level RALDH diatur oleh vitamin A. Percobaan pada binatang menunjukkan bahwa ekspresi dari enzim RALDH ini sangat berkurang pada binatang yang mengalami defisiensi vitamin A. *9-cis-retinoic acid*, metabolit yang terkait dengan *all-trans-retinal*, juga dapat dibentuk melalui isomerisasi secara spontan pada ATRA dari oksidasi of *9-cis-retinal* dengan bantuan RALDH.^{1,5}

Selain kedua enzim ini, terdapat satu lagi elemen yang sangat krusial dalam biosintesis asam retinoat, yaitu enzim CYP26A. Enzim ini mengkonversi *all-trans-retinoic acid* menjadi *4-hydroxy-retinoic acid* dan *4-oxo-retinoic acid* yang merupakan produk inaktif dari asam retinoat. Walaupun demikian, masih sedikit pemahaman yang diketahui bagaimana enzim ini dapat mempengaruhi respon imun. Enzim ini dipercaya berperan dalam melindungi jaringan terhadap kelebihan asam retinoat (Gambar 1).^{1,5}



Gambar 1. Metabolisme Vitamin A⁵

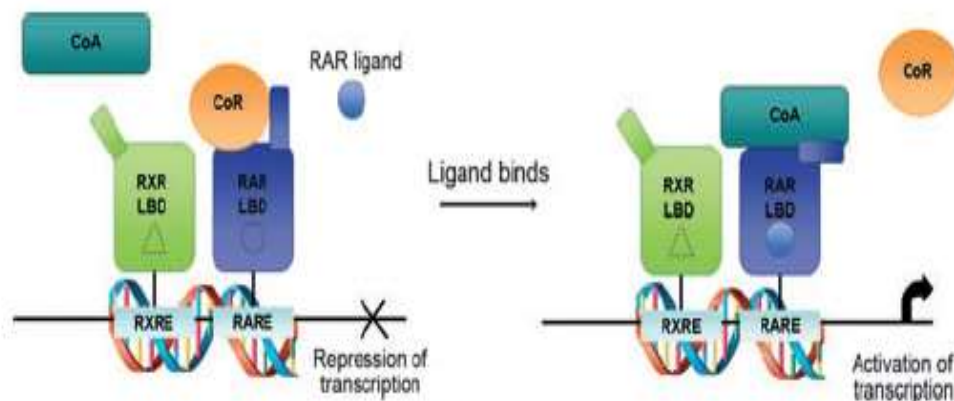
Untuk bisa mengatur dan menimbulkan efek, asam retinoat harus berikatan dengan reseptor hormon nukleus. Reseptor tersebut antara lain: *retinoic acid receptors* (RARs) atau *retinoic X receptors* (RXRs). RAR memiliki 3 anggota keluarga yaitu RARα (isoforms α1-2), RARβ (isoforms β1-4), dan RARγ. Demikian pula dengan RXR

yang terdiri dari (RXRα, RXRβ, and RXRγ). RXRα banyak diekspresikan pada hati, ginjal, limfa, epidermis dan jaringan visceral. RXRβ diekspresikan secara luas di dalam tubuh, sedangkan RXRγ terbatas pada otot dan otak. RAR akan membentuk heterodimer dengan RXR baru bisa berinteraksi dengan *retinoic acid response elements* (RAREs) atau *retinoid*

X response elements (RXREs) sehingga dapat menimbulkan transkripsi gen.^{5,6}

RXR merupakan suatu protein yang unik karena bisa membentuk heterodimer dengan berbagai reseptor hormon nukleus lainnya. Diantaranya: *vitamin D3 receptor* (VDR), *thyroid hormone receptors*, *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs), *liver X receptors* (LXRs) dan *farnesoid X receptors* (FXRs). Reseptor ini berperan penting dalam regulasi metabolisme lipid, karbohidrat dan kolesterol, sehingga obat golongan RXR agonis memiliki potensi sebagai obat untuk berbagai penyakit metabolik.^{5,6}

Dalam keadaan tidak tersedianya ligan untuk RAR, heterodimer RAR akan merekrut *co-repressors*, seperti *nuclear hormone co-repressor* (N-CoR) atau *silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor* (SMRT), yang pada akhirnya akan mencegah terjadinya transkripsi gen. Namun, apabila RAR berikatan dengan antagonisnya akan terjadi aktivasi dan perubahan konformasi yang akan menurunkan afinitas terhadap *co-repressors* sehingga *co-activators* seperti *CREB-binding protein* (CBP) dapat berikatan dan mengaktifkan transkripsi gen (Gambar 2).⁵



Gambar 2. Aktivasi Sinyal pada RAR⁵

Peranan Asam Retinoat dalam Imunitas

Respon imun tubuh dibedakan menjadi respon imun seluler dan respon imun humoral. Respon imun seluler terutama diperantai oleh sel limfosit T, sedangkan respon imun humoral diperantai oleh imunoglobulin yang dihasilkan oleh sel limfosit B. Walaupun demikian, kedua respon imun ini tidak dapat dipisahkan karena terdapat keterkaitan satu sama lainnya. Dalam beberapa tahun terakhir ini telah dilakukan beberapa penelitian yang terkait dengan peranan asam retinoat yang merupakan metabolit aktif dari vitamin A dalam memicu respon imun dalam tubuh. Peranan asam retinoat tersebut diantaranya:

a. Monosit/makropag

Asam retinoat diketahui dapat menghambat sekresi IL-12 melalui aktivasi makropag sehingga saat makropag ini berfungsi sebagai antigen presenting cell (APC). Asam retinoat juga dapat menghambat produksi sitokin yang dihasilkan oleh Th1 dan meningkatkan produksi sitokin yang dihasilkan oleh Th2. Studi lain melaporkan bahwa all-trans-RA dapat memicu produksi NO (nitrite oxide), meningkatkan produksi interleukin (IL)-1, dan menghambat produksi tumor necrosis factor (TNF)- α .⁶

b. Migrasi Sel Dendritik

Asam retinoat dapat mempengaruhi migrasi sel dendritik yang berasal dari sumsum tulang, melalui analisis ekspresi dan sekresi matrix metalloproteinases (MMPs). Ekspresi MMP-9 dan MMP-14 sangat tinggi dibawah pengaruh asam retinoat, disertai penurunan *tissue inhibitor of MMP-1, -2, and -3* (TIMPs). Hal ini menunjukkan bahwa asam retinoat menginduksi migrasi sel dendritik dari tumor ke limfe nodus melalui sekresi molekul yang memungkinkan sel dendritik tersebut keluar dari lingkungan mikro atau matriks tumor tersebut, sehingga dapat mempresentasikan antigen ke sel T.^{6,7}

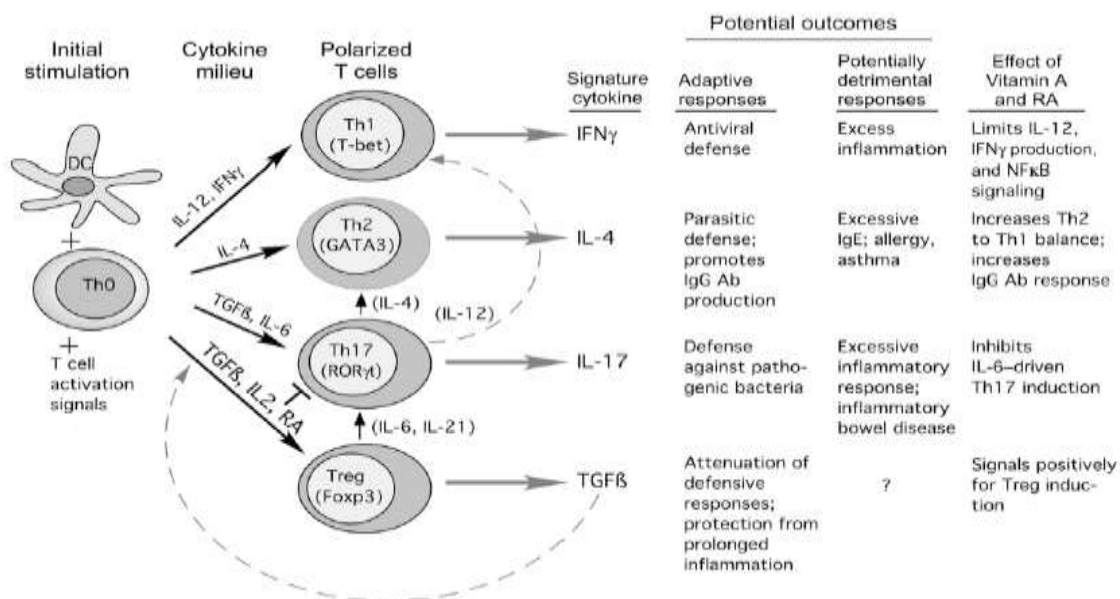
c. Memicu *Homing*

Timbulnya respon imun dipengaruhi oleh kemampuan sel efektor dan sel T regulator untuk *homing* ke lokasi infeksi

atau luka. Asam retinoat dapat berperan sebagai mediator dalam *homing* sel T melalui peningkatan ekspresi reseptor $\alpha 4\beta 7$ dan CCR9 pada sel T CD4. Disamping itu, sel dendritik pada usus (MLN dan *payer's patch*) juga mengekspresikan enzim yang berguna untuk sintesis asam retinoat. keadaan ini dapat menjelaskan bagaimana defisiensi vitamin A dapat mengubah pertahanan mukosa usus tersebut.^{6,8,9}

d. Diferensiasi Limfosit T

Limfosit T dapat mengalami diferensiasi menjadi berbagai macam sel efektor sesuai dengan sitokin yang ada serta dapat menghasilkan sitokin yang berbeda sesuai dengan diferensiasi yang terjadi. Asam retinoat dapat menurunkan aktivitas Th1 dan memicu fungsi Th2 seperti tampak pada gambar 3.²



Gambar 3. Plastisitas Diferensiasi Sel Limfosit T²

e. Memicu *Oral Tolerance*

Asam retinoat dapat menginduksi terjadinya *oral tolerance* dan menjaga integritas pertahanan mukosa usus. *Oral tolerance* ini menyebabkan makanan yang

kita makan sehari-hari yang sesungguhnya merupakan protein asing tidak menimbulkan respon imun berlebih dari sel-sel pertahanan lini pertama pada mukosa saluran pencernaan kita. Adapun

mekanisme terjadinya *oral tolerance* ini juga terkait dengan peranan asam retinoat dalam menginduksi diferensiasi sel T ke arah Treg sehingga terjadi penekanan pada sitokin proinflamasi di dalam usus. Disamping juga dapat memicu pembentukan imunoglobulin A (IgA) oleh sel B pada sistem imun mukosa, sehingga dapat menjaga integritas pertahanan mukosa saluran pencernaan tersebut.^{1,3}

Referensi

1. Cassani B., Villablanca BJ., Calisto JD., Wang S., Mora JR. 2012. Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and Tolerance. *Mol Aspects Med.* 33(1): 63–76.
2. Ross AC. 2012. Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity. *Am J Clin Nutr.* 96(1):1166S–72S.
3. Hall JA., Grainger JR., Spencer SP., Belkaid, Y. 2011. The Role of Retinoic Acid in Tolerance and Immunity. *Immunity.* 35:13-22
4. Reboul, E. 2013. Absorption of Vitamin A and Carotenoids by the Enterocyte: Focus on Transport Proteins. *Nutrients.* 5:3563-3581.
5. Hurst RJM., Else KJ. 2012. Retinoic acid signalling in gastrointestinal parasite infections: lessons from mouse models. *Parasite Immunology.* 34, 351–359
6. Lagos KP., Guo Y., Noelle R.J. 2010. Retinoic acid: A key player in immunity. *Biofactors.* 36(6): 1-13.
7. Darmanin S, Chen J, Zhao S, Cui H, Shirkoohi R, Kubo N, Kuge Y, Tamaki N, Nakagawa K, Hamada J, Moriuchi T, Kobayashi M. All-trans retinoic acid enhances murine dendritic cell migration to draining lymph nodes via the balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J. Immunol.* 2007; 179:4616–4625.
8. Iwata M, Eshima Y, Kagechika H. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int. Immunol.* 2003; 15:1017–1025.
9. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song SY. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity.* 2004; 21:527–538.
- 10.