



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis

Kristyanto, H.

Citation

Kristyanto, H. (2023, October 19). *Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3645918>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3645918>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Rangkuman dalam Bahasa Indonesia

Sel B merupakan salah satu bagian penting dari sistem kekebalan tubuh yang berfungsi untuk mengkoordinasikan sel-sel imunitas lainnya dan untuk menghasilkan antibodi. Antibodi merupakan protein yang berfungsi untuk menandai agen infeksi seperti virus dan bakteri agar mudah dikenali dan dibinasakan oleh sel-sel imunitas lainnya. Dalam perkembangannya, sel B mengekspresikan antibodi pada permukaan sel yang disebut sebagai reseptor sel B. Sinyal yang dihasilkan dari aktivasi reseptor sel B penting untuk aktivasi dan keberlangsungan hidup sel itu sendiri. Banyaknya macam agen infeksi mengharuskan sel B untuk membuat antibodi yang beraneka ragam. Untuk itu, antibodi dibuat dengan mutasi gen secara acak. Proses ini memiliki efek samping yaitu munculnya sel B yang bukannya mengenali dan menyerang agen infeksi malah menyerang sel-sel tubuh yang sehat. Sel B ini disebut sebagai sel autoreaktif.

Sel B autoreaktif berperan penting dalam perjalanan penyakit rheumatoid arthritis (RA) atau sering disebut dengan penyakit rematik. RA merupakan penyakit kronis autoimun yang menyerang sendi. Salah satu penanda penyakit ini adalah adanya antibodi tidak normal yang disebut ACPA. Riset dalam tesis ini bertujuan untuk mengkaraktirasi sel B yang mengekspresikan ACPA. Selain itu, beberapa strategi untuk menekan atau memusnahkan sel B yang mengekspresikan ACPA juga dikembangkan. Melalui hasil riset ini diketahui bahwa sebelum penyakit RA muncul, sel B yang mengekspresikan ACPA dapat dideteksi di dalam darah (**Bab 2**). Pada masa ini, sel B tersebut memiliki karakteristik layaknya sel B normal. Saat penyakit RA muncul, sel B yang mengekspresikan ACPA menjadi aktif. Peningkatan aktivitas ini terus berlangsung selama bertahun-tahun walaupun pasien sudah mendapatkan obat konvensional untuk RA. Pada pasien RA, sel B yang mengekspresikan ACPA juga menghasilkan beberapa protein yang dapat menstimulasi sel-sel yang berperan dalam peningkatan reaksi peradangan. Oleh karena itu kami berkesimpulan bahwa sel B yang mengekspresikan ACPA memiliki peran langsung dalam perjalanan penyakit RA.

Menurut hasil penelitian sebelumnya di tikus percobaan, aktivasi sel B sangat dipengaruhi oleh ekspresi reseptor-reseptor penghambat. Defisiensi reseptor penghambat tersebut mengakibatkan peningkatan munculnya sel B autoreaktif. Dalam tesis ini kami hanya menemukan satu reseptor penghambat yang ekspresinya menurun pada sel B yang mengekspresikan ACPA dibanding sel B normal (**Bab**

2). Ekspresi lima reseptor penghambat lainnya pada sel autoreaktif tersebut mirip dengan sel normal, sedangkan dua reseptor penghambat diekspresikan oleh hampir semua sel B yang menghasilkan ACPA (**Bab 3**). Kedua reseptor itu, Fas dan CD22, dapat dijadikan target untuk pengobatan RA.

Bekerjasama dengan ahli kimia organik, kami berupaya untuk memperbaiki kinerja obat anti RA. Penelitian klinis sebelumnya menunjukkan bahwa dengan membinasakan sel B dalam tubuh, pasien RA dapat berangsur-angsur menjadi baik. Strategi ini tentunya tidak hanya memusnahkan sel B autoreaktif yang jahat tetapi juga sel B yang penting untuk sistem

pertahanan tubuh. Oleh karena itu kami mengembangkan strategi untuk memusnahkan sel B yang mengekspresikan ACPA saja dan tidak memengaruhi kinerja sel B baik. Salah satu strategi yang kami gunakan adalah dengan menggabungkan obat sitostatik (**Bab 4**) dan obat modulator sistem imunitas (**Bab 5 dan 6**) dengan antigen yang spesifik untuk ACPA. Riset kami menunjukkan bahwan konjugat antigen and obat tersebut dapat membunuh atau menekan sel B yang mengekspresikan ACPA secara spesifik.

Melalui riset ini kami dapat mengetahui karakteristik sel B autoreaktif yang penting dalam perjalanan penyakit RA dan mengembangkan strategi untuk memusnahkan sel-sel tersebut secara spesifik untuk pengobatan RA yang lebih baik.