

Sel T Regulator CD4⁺CD25⁺ Mencegah Terjadinya Fenotip Letal pada Mencit Defisiensi CD122

(CD4⁺CD25⁺ REGULATORY T CELLS PREVENT LETHAL PHENOTYPE IN CD122 DEFICIENT MICE)

Muhaimin Rifa'i¹, Widodo¹

Laboratorium Fisiologi Hewan,
Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Brawijaya, Jln. Veteran Malang.
Email: rifa123@ub.ac.id

ABSTRAK

Mencit dengan defisiensi molekul *cluster of differentiation* / CD122 mengalami peningkatan sel T memori. Sel T memori yang terus meningkat juga teraktivasi mengganggu homeostasis dan menyebabkan kematian pada umur 10~12 minggu. Untuk mengklarifikasi apakah ekspresi molekul CD25 pada sel T CD4⁺ bertanggungjawab terhadap perkembangan fenotip letal pada mencit CD122^{-/-}, kami melakukan transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ dari mencit normal pada mencit CD122^{-/-} neonatal. Transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ yang telah dimurnikan sebanyak 3 x 10⁴ dapat mencegah terjadinya fenotip letal yang umumnya dialami oleh mencit CD122^{-/-}. Dengan mentransfusi sel T CD4⁺CD25⁺ pada mencit neonatal CD122^{-/-}, semua abnormalitas yang terjadi pada sel T dan sel leukosit dapat dicegah dan berkembang menjadi normal. Demikian juga, hematocrit yang menurun drastis pada mencit CD122^{-/-} dapat berkembang normal setelah menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺. Sebaliknya transfusi sel T CD4⁺CD25⁻ pada mencit CD122^{-/-} tidak mempunyai efek pencegahan perkembangan abnormalitas pada mencit itu. Sel T CD4⁺CD25⁺ yang pada mencit CD122^{-/-} hilang pada periferal, kembali normal setelah menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺. Hasil ini dengan jelas menunjukkan bahwa ekspresi IL-2R α (CD25) pada sel T CD4⁺ menjadi syarat mutlak agar sel T populasi CD4 mempunyai peran sebagai sel regulator.

Kata kunci: CD4⁺CD25⁺, Sel T regulator, CD122^{-/-}

ABSTRACT

Mice with a deficiency of cluster of differentiation/CD122 molecules experience increased memory T cells. Increased memory T cells are activated and interfered with homeostasis that cause death at the age of 10 ~ 12 weeks. To clarify whether the expression of CD25 molecules on CD4⁺T cells responsible for the development of lethal phenotypes in CD122^{-/-} mice, we did a transfusion of CD4⁺CD25⁺ T cells from normal mice to CD122^{-/-} neonates. Transfusion of purified CD4⁺CD25⁺ T cells as much as 3 x 10⁴ can prevent the occurrence of lethal phenotypes generally experienced by CD122^{-/-} mice. Transfusion of CD4⁺CD25⁺ T cells in CD122^{-/-} neonates cause all of the abnormalities that occur in T cell and leukocyte cells can be prevented and develop into normal. Similarly, the hematocrit that decreased dramatically in CD122^{-/-} mice can develop normally after receiving a transfusion of CD4⁺CD25⁺ T cells. In contrast, transfusion of CD4⁺CD25⁻ T cells in CD122^{-/-} mice did not have the effect of preventing the development of the abnormalities in CD122^{-/-} mice. CD4⁺CD25⁺ T cells that are lost in periphery of CD122^{-/-} mice can restore to normal after receiving a transfusion of CD4⁺CD25⁺ T cells. These results clearly show that the expression of IL-2R α (CD25) on CD4⁺ T cells become pre-requisite for CD4 T cell population in order to play a role as regulator cells.

Keywords: CD4⁺CD25⁺, regulatory T cells, CD122^{-/-}

PENDAHULUAN

Saat ini penelitian sel T regulator terfokus pada sel T yang muncul alami, CD4⁺CD25⁺. Banyak bukti yang menerangkan kemampuan sel T CD4⁺CD25⁺ sebagai regulator yang mampu mencegah terjadinya perkembangan sel-sel

autoreaktif (Bach, 2003; Chatenoud *et al.*, 2001; Hammerling *et al.*, 1991; Helmut *et al.*, 2001; Suci *et al.*, 2003; Papiernik *et al.*, 1998 ; Rifa'i *et al.*, 2004). CD4 merupakan molekul koreseptor *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II sedangkan CD25 merupakan reseptor yang penting untuk merespon interleukin-2 (IL-2).

CD25 merupakan *sub-unit* reseptor alfa IL-2 (IL2-R α). IL-2 mempunyai tiga macam reseptor yakni alfa, beta, dan gama.

Perhatian para ilmuwan terhadap reseptor alfa IL-2 (IL2-R α) telah mempunyai dampak yang sangat luas pada bidang kedokteran termasuk ditemukannya konsep baru pada pencangkokan sumsum tulang, *bone marrow transplantation (BMT)*. Hilangnya ekspresi CD25 akibat mutasi maupun hasil rekayasa genetika mengakibatkan sel T menjadi *anergic*, yaitu suatu kondisi sel T tidak mampu merespon stimulasi anti-CD3. Penghapusan ekspresi CD25 (IL-2R α) pada permukaan sel dengan gen target juga diketahui menyebabkan terjadinya penyakit *autoimmune* (Suciu *et al.*, 2003; Sakaguchi *et al.*, 1995; Seddon *et al.*, 1999; Seddon *et al.*, 2000; Shevach *et al.*, 2000; Thornton *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 2000). Hal tersebut menjadi bukti bahwa pada individu yang sehat molekul CD25 (IL-2R α) berfungsi menjaga homeostasis.

Untuk mengetahui apakah CD4⁺CD25⁺ dapat digunakan untuk menanggulangi gangguan sel-sel darah kami melakukan transfusi sel T dari populasi CD4⁺ yang mengekspresikan molekul CD25 (IL2-R α), CD4⁺CD25⁺. Pada penelitian ini kami menemukan bukti bahwa CD4⁺CD25⁺ mempunyai kemampuan sebagai sel regulator yang mampu mengatasi fenotip letal pada mencit CD122^{-/-}. CD4⁺CD25⁺ mempunyai sifat sebagai sel regulator *in vivo*, sehingga penelitian ini menjadi wacana untuk mengatasi gangguan sel-sel darah yang asalnya dari sumsum tulang.

METODE PENELITIAN

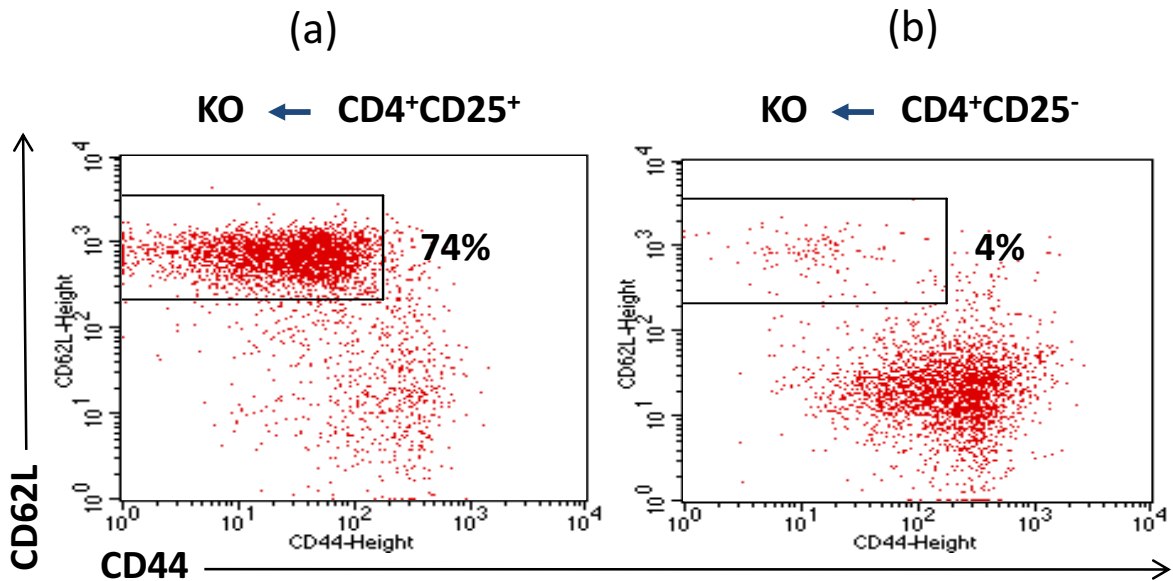
Pada penelitian ini digunakan mencit normal C57BL/6^{CD45.1/CD45.1}, mencit CD122^{+/-}, dan mencit CD122^{-/-}. Mencit dipelihara pada fasilitas bebas patogen di Fakultas Kedokteran Universitas Nagoya, Nagoya, Jepang. Untuk keperluan isolasi sel digunakan *Rosewell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 medium* (Sigma) yang dilengkapi dengan penicillin 50 U/mL, streptomycin 50 μ g/mL, 2-ME 50 μ M, 10% *fetal calf serum / FCS* (Gibco BRL, Karlsruhe, Germany). Antibodi-monoklonal yang digunakan adalah *fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated anti-mouse CD8* (clone 53-6.7), *phycoerythrin (PE)- atau allophycocyanin (APCn)-conjugated anti-mouse CD4* (clone GK1.5), *biotin-conjugated anti-mouse CD122*

(clone 5H4), *FITC-atau biotin-conjugated anti-mouse CD45.1* (clone A20), *FITC-conjugated anti-mouse CD44* (clone IM7), *PE-conjugated anti-mouse CD62L* (clone MEL-14). *FITC-atau biotin-conjugated anti-mouse CD45.1* (clone A20), *biotin-conjugated anti-mouse TER-119* (clone TER-119), *FITC-conjugated anti-mouse CD25* (clone PC61.5), anti-B220. Antibodi yang berkonjugasi dengan biotin divisualisasi dengan menggunakan streptavidine-PE-Cy5. Turk Buffer digunakan untuk menganalisis leukosit periferal.

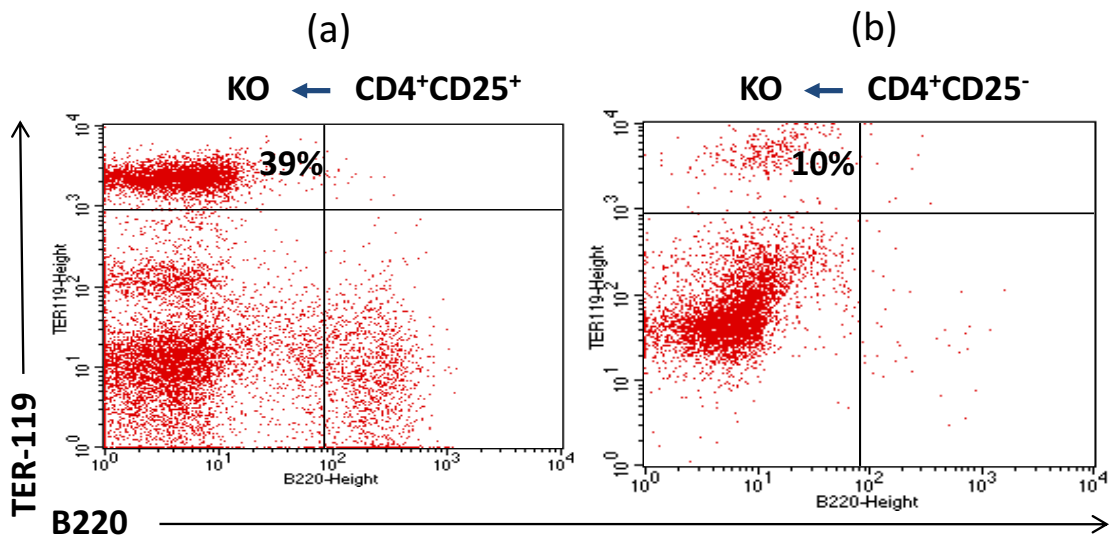
Mencit yang dikenal dengan istilah CD122-deficient mice (CD122^{-/-}) pada penelitian ini mempunyai garis keturunan C57BL/6^{CD45.2/CD45.2}. CD122-deficient mice (CD122^{-/-}) juga sering disebut *IL-2R knockout*. Mencit dengan genotif CD122^{-/-} diperoleh dengan persilangan antara CD122^{+/-} dengan CD122^{+/-}. Hasil persilangan ini menghasilkan individu yang mengikuti hukum Mendel yaitu mencit dengan genotif CD122^{+/-}, CD122^{+/-}, dan CD122^{-/-}. Mencit dengan genotif CD122^{-/-} dapat diperiksa dengan sidik DNA (*DNA typing*). Mencit dengan genotif CD122^{-/-} (umur 2 hari) dilakukan adoptif transfer (transfusi) dengan 3 x 10⁴ sel T CD4⁺CD25⁺ dari mencit normal yang mempunyai garis keturunan C57BL/6^{CD45.1/CD45.1}. Isolasi sel T CD4⁺CD25⁺ dilakukan dengan menggunakan mesin *sorting FACS Vantage* (BD Biosciences). Analisis *flow cytometry* menggunakan mesin *FACS Calibur™* flow cytometer (BD-Biosciences, San Jose, CA). Hasil transfusi diamati 7 minggu setelah perlakuan. Untuk menentukan adanya sel-sel T yang teraktivasi dilakukan pelabelan dengan mAb CD44 dan CD62L terhadap sel T. Prekursor darah merah diamati dengan melihat ekspresi TER-119, sedangkan penentuan terjadinya anemia diukur dengan hematocrit dari aspirasi darah periferal. Monoklonal antibodi B220 digunakan untuk menentukan eksistensi sel B, sedangkan CD25 secara spesifik digunakan untuk memeriksa profil sel T regulator.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan limpa pada mencit CD122^{-/-} menunjukkan adanya peningkatan sel memori (CD44⁺CD62L⁺) yang sangat drastis dibandingkan mencit normal. Abnormalitas ini dapat diatasi dengan melakukan adoptive transfer (transfusi) sel T CD4⁺CD25⁺ sebanyak 3 x 10⁴ pada mencit CD122^{-/-} neonatal. Transfusi sel T

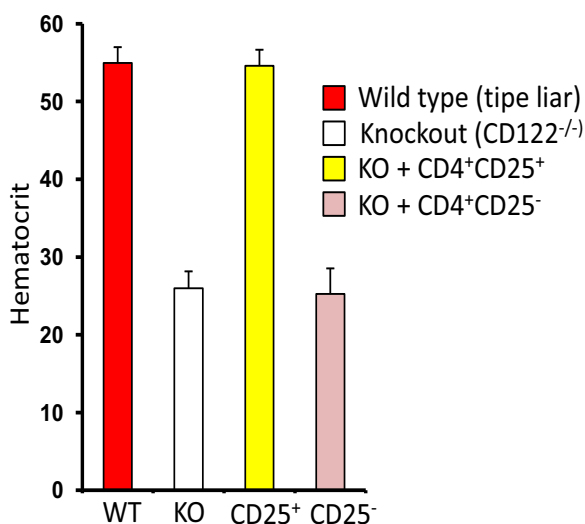


Gambar 1. Transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ pada mencit neonatal CD122^{-/-} (KO, *knockout*) umur dua hari meningkatkan perkembangan sel *naive* (CD44⁻CD62⁺). (a) Setelah 7 minggu menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺, limpa mencit CD122^{-/-} dianalisis dengan menggunakan marker sel *naive* (CD62L), marker sel memori (CD44), dan pembeda (CD45.1). Analisis dilakukan dengan menggunakan *flow cytometry*. Persentase CD62L dan CD44 yang ditunjukkan pada gambar adalah sel yang berasal dari mencit CD122^{-/-} (CD45.1⁻). Persentase sel *naive* (CD44⁻CD62⁺) meningkat sangat tajam dibandingkan dengan (b) yang tidak dimanipulasi dengan CD4⁺CD25⁺, tetapi dengan CD4⁺CD25⁻.



Gambar 2. Transfusi CD4⁺CD25⁺ pada mencit neonatal CD122^{-/-} (KO, *knockout*) umur dua hari meningkatkan prekursor eritrosit dan sel B. (a) Setelah 7 minggu menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺, sumsum tulang mencit CD122^{-/-} dianalisis dengan menggunakan marker prekursor eritrosit (TER-119), sel B (B220), dan anti-CD45.1. Analisis dilakukan dengan menggunakan *flow cytometry*. Presentase TER-119 dan B220 yang ditunjukkan pada gambar adalah sel yang berasal dari mencit CD122^{-/-} (CD45.1⁻). Prekursor eritrosit (TER-119) dan sel B (B220) meningkat sangat tajam dibandingkan dengan kontrol (b) yang tidak dimanipulasi dengan CD4⁺CD25⁺, tetapi dengan CD4⁺CD25⁻.

CD4⁺CD25⁺ dapat meningkatkan sel *naive* (CD44⁺CD62L⁺). Transfusi sel T CD4⁺CD25⁻ sebanyak 3 x 10⁴ tidak mempunyai efek preventif dan status sel T pada mencit CD122^{-/-} tetap berada pada kondisi teraktivasi dan berupa sel memori (Gambar 1). Mencit CD122^{-/-} mengalami anemia yang sangat parah akibat kombinasi autoimun hemolisis dan hambatan eritropoiesis. Pemeriksaan pada sumsum tulang menunjukkan bahwa prekursor sel eritrosit dengan marker TER-119 menurun drastis pada mencit dengan defisiensi CD122. Hambatan eritropoiesis yang terjadi pada mencit defisien CD122 dapat disembuhkan dengan melakukan *adoptive transfer* (transfusi) sel T CD4⁺CD25⁺

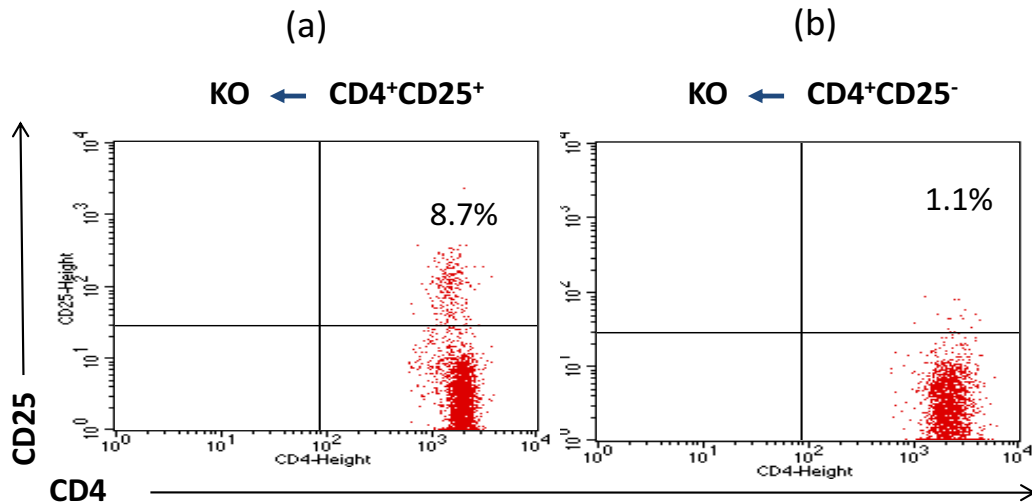


Gambar 3. Transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ pada mencit neonatal CD122^{-/-} (KO, *knockout*) umur dua hari dapat menyembuhkan anemia pada mencit CD122^{-/-} (KO). Akhir 7 minggu setelah mencit CD122^{-/-} neonatal menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺, darah periferal diambil dan dimasukkan ke dalam kaca kapiler. Bagian dasar kaca kapiler ditutup “Play Dough” dan disentrifuge 20 menit pada kecepatan 2000 rpm. Endapan sel diukur sebagai prosentasi dari panjang total isi kapiler. Sebagai kontrol positif adalah mencit sehat *wild type* (WT, tipe liar). Pada gambar ini ditunjukkan bahwa mencit CD122^{-/-} (KO) yang menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ mempunyai hematocrit normal seperti halnya kontrol *wild type* (WT). Sebaliknya mencit yang menerima transfusi CD4⁺CD25⁻ tetap menunjukkan gejala enemia yang ditandai dengan nilai *hematokrit* yang rendah.

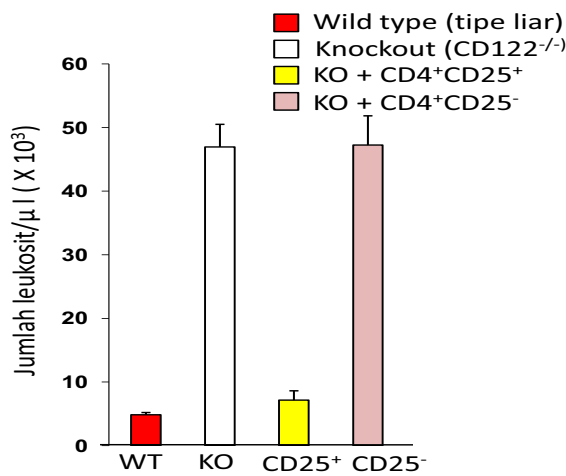
pada mencit neonatal sebanyak 3 x 10⁴, sedangkan transfusi sel T CD4⁺CD25⁻ sebanyak 3 x 10⁴ tidak dapat memperbaiki eritropoiesis yang ditandai dengan sedikitnya jumlah sel yang mengekspresikan TER-119 (Gambar 2). Perubahan yang terjadi pada sumsum tulang juga selaras dengan perubahan yang terjadi pada darah periferal. *Hematokrit* mengalami peningkatan pada mencit CD122^{-/-} yang memperoleh transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ sebanyak 3 x 10⁴, sedangkan transfusi sel T CD4⁺CD25⁻ sebanyak 3 x 10⁴ tidak dapat meningkatkan *hematokrit* (Gambar 3). Untuk mengetahui apakah sel CD4⁺CD25⁺ dapat berkembang pada mencit CD122^{-/-} dilakukan pemeriksaan profil sel tersebut dengan pembeda CD45.1. Hasil identifikasi profil sel T CD4⁺CD25⁺ menunjukkan bahwa setelah dilakukan transfusi sel T regulator CD4⁺CD25⁺ dari mencit normal, sel T CD4⁺CD25⁺ mencit defisien CD122 dapat berkembang normal (Gambar 4). Telah diketahui bahwa sel T regulator CD4⁺CD25⁺ secara umum mempunyai kemampuannya mengatur homeostasis pada individu sehat. Pada penelitian ini sel T regulator CD4⁺CD25⁺ diuji kemampuannya dalam melakukan supresi terhadap sel leukosit yang mengalami ekspansi pada mencit defisiensi CD122. Hasil analisis dengan menggunakan Turk Buffer menunjukkan bahwa sel leukosit mencapai level normal pada mencit CD122^{-/-} yang menerima transfusi sel T regulator CD4⁺CD25⁺. (Gambar 5). Secara umum penelitian ini menggambarkan karakteristik sel CD4⁺CD25⁺ sebagai sel regulator yang dapat mencegah terjadinya abnormalitas sel *hematopoietic* pada mencit yang mengalami defisiensi molekul CD122. Mencit CD122^{-/-} mengalami kematian (letal) pada umur sekitar 10~12 minggu jika tidak memperoleh injeksi CD4⁺CD25⁺.

Infusi (*Adoptive transfer*) CD4⁺CD25⁺ yang dilakukan pada mencit CD122^{-/-} neonatal (umur 2 hari) menyebabkan mencit akan berkembang normal. Di lain pihak transfusi CD4⁺CD25⁻ tidak mempunyai pengaruh dalam meningkatkan *survival*. Pada transfusi dengan sel T CD4⁺CD25⁻, mencit akan mati setelah berumur 10-12 minggu sebagaimana mencit kontrol (CD122^{-/-}) yang tidak dimanipulasi. Dari hasil ini jelaslah bahwa populasi sel T yang mempunyai sifat regulator berada pada populasi CD4⁺CD25⁺.

Salah satu penyebab kematian pada mencit CD122^{-/-} yang tidak dimanipulasi adalah munculnya sel-sel teraktivasi dan sel-sel memori serta rendahnya sel-sel *naive* pada mencit itu.



Gambar 4. Transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ pada mencit neonatal CD122^{-/-} (KO, *knockout*) umur dua hari dapat meningkatkan ekspresi CD25 pada mencit CD122^{-/-} (KO). Akhir 7 minggu setelah mencit CD122^{-/-} neonatal menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺, sel limpa dianalisis untuk mengetahui perkembangan sel regulator yang berasal dari *host*. (a) Analisis limpa dengan *flow cytometry* menunjukkan adanya peningkatan dan normalisasi ekspresi CD4⁺CD25⁺ pada mencit CD122^{-/-} yang menerima transfusi CD4⁺CD25⁺ (3 x 10⁴). (b) Transfusi CD4⁺CD25⁻ dengan jumlah yang sama pada mencit CD122^{-/-} tidak mampu meningkatkan ekspresi CD4⁺CD25⁺ pada mencit CD122^{-/-}. Presentase CD4⁺CD25⁺ yang ditunjukkan pada gambar adalah sel yang berasal dari mencit CD122^{-/-} (CD45.1).



Gambar 5. Transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ pada mencit neonatal CD122^{-/-} (KO, *knockout*) umur dua hari dapat menormalkan jumlah leukosit pada mencit CD122^{-/-} (KO). Akhir 7 minggu setelah mencit CD122^{-/-} neonatal menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺, darah periferal dianalisis untuk mengetahui penumpukan sel-sel leukosit. Analisis dengan menggunakan Turk Buffer menunjukkan bahwa CD4⁺CD25⁺ mampu menghambat proliferasi sel leukosit pada mencit CD122^{-/-}. Setelah 7 minggu transfer CD4⁺CD25⁺ pada neonatal jumlah sel leukosit sama dengan mencit normal (wild type, WT). Sebaliknya transfer dengan CD4⁺CD25⁻ tidak menunjukkan normalisasi namun tetap seperti mencit CD122^{-/-} (*knockout*, KO).

Pada pemeriksaan jumlah absolut sel T, ternyata mencit CD122^{-/-} mempunyai jumlah sel T jauh lebih besar dibanding mencit normal. Pada penelitian ini belum bisa dijelaskan mengapa sel-sel memori dan sel-sel yang teraktivasi dapat terakumulasi pada mencit CD122^{-/-}. Logikanya jika sel T kehilangan ekspresi CD122 seharusnya jumlah sel T pada suatu individu akan tereduksi mengingat CD122 adalah komponen reseptor IL-2. Namun anehnya walaupun sel T pada mencit CD122^{-/-} tidak merespon pada faktor proliferasi (IL-2), jumlah sel T menumpuk pada individu dengan cacat genetik permanen tersebut. Menurut Abbas dan grup lain (Abbas *et al.*, 1998; Rifa'i *et al.*, 2008), sel T pada mencit CD122^{-/-} kebal terhadap apoptosis. Pada fenomena ini (Malek *et al.*, 2002) juga mempostulatkan bahwa sel T pada CD122^{-/-} kebal terhadap apoptosis, sehingga penumpukan sel-sel memori terus terjadi sepanjang hidupnya. Walaupun pendapat ini masih belum terbantahkan namun masih menyisakan pertanyaan mengapa bukti *in vitro* justru terbalik bahwa sel T normal relatif mampu bertahan hidup dibanding sel dengan genotip CD122^{-/-}.

Pada individu normal program apoptosis sangat diperlukan untuk menjaga keseim-

biologi. Kekebalan terhadap apoptosis pada mencit CD122^{-/-} menimbulkan akumulasi sel-sel memori yang teraktivasi dengan profil CD44⁺CD62L⁻ (Gambar 1). Anemia yang terjadi pada mencit CD122^{-/-} dapat dijelaskan dengan melihat rendahnya prekursor eritrosit (TER-119) pada sumsum tulang. Sel B (B220) yang mempunyai potensi menghasilkan antibodi juga sangat berkurang pada mencit CD122^{-/-} sehingga mencit CD122^{-/-} sangat rentan dibandingkan mencit normal (Gambar 2 dan 3).

Pada penelitian ini berhasil ditunjukkan bahwa transfusi CD4⁺CD25⁺ mampu memacu perkembangan prekursor eritrosit pada sumsum tulang. Oleh sebab itu transfusi CD4⁺CD25⁺ memberikan kesempatan hidup normal bagi mencit CD122^{-/-}. Untuk mengetahui kondisi anemia secara langsung kami melakukan pengukuran *hematokrit* pada darah perifer. Dari hasil pengukuran diketahui bahwa mencit CD122^{-/-} yang menerima transfusi CD4⁺CD25⁺ menunjukkan peningkatan sel eritrosit dalam kisaran normal sedangkan yang tidak memperoleh transfusi CD4⁺CD25⁺ menderita anemia yang sangat serius (Gambar 3). Pada mencit normal *hematokrit* mencapai angka sekitar 55 sedangkan pada mencit CD122^{-/-} (KO) *hematokrit* turun drastis hingga di bawah angka 30.

Rendahnya hematocrit pada CD122^{-/-} sangat erat hubungannya dengan kemampuan sumsum tulang menyediakan prekursor eritrosit. Pada pengamatan dengan TER-119, terbukti bahwa mencit CD122^{-/-} tidak mampu memproduksi prekursor eritrosit dalam jumlah yang normal. Hilangnya kemampuan memproduksi prekursor eritrosit pada mencit CD122^{-/-} diduga karena adanya penetrasi sel-sel granulosit ke dalam sumsum tulang di samping tertumpuknya sel-sel agresif dari populasi CD8 (Suciu *et al.*, 2003; Thornton *et al.*, 2000; Rifa'i *et al.*, 2008). Mekanisme yang menghambat terbentuknya prekursor eritrosit belum sepenuhnya dapat dijelaskan dan perlu penelitian lebih lanjut. Keberadaan CD4⁺CD25⁺ pada suatu individu merupakan faktor penting agar suatu individu hidup normal. Hilangnya peredaran sel T yang mengekspresikan CD25⁺ akan menimbulkan bermacam-macam penyakit *autoimmune*.

Hal yang sangat menarik ternyata molekul CD25 yang hilang pada sel T CD4⁺muncul kembali pada mencit CD122^{-/-} (KO) yang menerima transfusi sel T CD4⁺CD25⁺ (Gambar 4). Munculnya molekul CD25 pada populasi CD4 dikarenakan target *knockout* pada CD122 tidak serta

merta menghapus gen penyandi molekul CD25. Sedangkan hilangnya molekul CD25 pada mencit CD122^{-/-} merupakan efek samping dari kondisi kesehatan mencit CD122^{-/-} yang sangat buruk terutama hilangnya organ timus yang menjadi perkembangan sel T regulator CD4⁺CD25⁺.

Pada analisis leukosit perifer diketahui bahwa pada mencit CD122^{-/-} jumlah leukosit meningkat sangat tajam dibandingkan dengan mencit normal. Peningkatan ini sebagai manifestasi hilangnya program apoptosis pada sel T dan peningkatan jumlah sel-sel granulosit. Pada fenomena ini sel B tidak memberikan kontribusi pada peningkatan jumlah leukosit karena jumlah sel B justru tereduksi pada mencit CD122^{-/-}. Peningkatan leukosit yang hampir mencapai sepuluh kali dari normal ini memberikan dampak yang serius pada mencit yang menderita defisiensi molekul CD122. Hilangnya ekspresi CD122 pada seluruh lini sel mengakibatkan individu penderitanya kehilangan daya survival terutama akibat munculnya sel-sel autoreaktif yang berasal dari sel-sel hematopoietik.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa sel T subpopulasi CD4 yang mengekspresikan CD25 (IL-R α), CD4⁺CD25⁺, mempunyai peran sebagai regulator *in vivo*. Transfusi CD4⁺CD25⁺ pada mencit CD122^{-/-} neonatal (umur 2 hari) membalik status sel memori (CD44⁺CD62L⁻) menjadi sel *naive* (CD44⁻CD62L⁺). Transfusi sel T regulator CD4⁺CD25⁺ juga terbukti dapat menormalisasi hematokrit, ekspresi molekul CD25, dan leukosit pada mencit CD122^{-/-} (KO).

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan ini kami menyampaikan ucapan terima kasih kepada Prof. Kenichi Isobe dan Haruhiko Suzuki dari Universitas Nagoya sehubungan dengan diskusi dan saran selama penelitian ini berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas AK, Van Parijs L, London CA, Tschopp J, Refaeli Y. 1998. Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis. *Immunity*. 8:615-623.

- Bach JF. 2003. Regulatory T cells under scrutiny *Nat Rev Immunol*. 3:189-198.
- Chatenoud L, Salomon B, Bluestone JA. 2001. Suppressor T cells—they are back and critical for regulation of autoimmunity. *Immunol Rev* 182:149-163.
- Hammerling GJ, Schonrich G, Momburg F, Auphan N, Malissen M, Malissen B, Schmitt-Verhulst AM, Arnold B. 1991. Non-deletional mechanisms of peripheral and central tolerance: studies with transgenic mice with tissue-specific expression of a foreign MHC class I antigen. *Immunol Rev* 122:47-67.
- Helmut J, Schmitt E, Michael S, Andrea T, Knop J, Alexander HK. 2001. Identification and Functional Characterization of Human CD4⁺CD25⁺ T Cells with Regulatory Properties Isolated from Peripheral Blood. *J Exp Med* 193:1285-1294.
- Malek TR, Yu A, Vincek V, Scibelli P, Kong L. 2002. CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2R α -deficient mice implications for the nonredundant function of IL-2. *Immunity* 17:167-178.
- Papiernik M, de Moraes ML, Pontoux C, Vasseur F, Penit C. 1998. Regulatory CD4 T cells: expression of IL-2R α chain resistance to clonal deletion and IL-2 dependency. *Int Immunol* 10:371-378
- Rifa'i M, Kawamoto Y, Nakashima I, Suzuki H. 2004. Essential Roles of CD8⁺CD122⁺ Regulatory T cells in the Maintenance of T Cell Homeostasis. *J Exp Med*. 200(9):1123-34.
- Rifa'i M, Shi Z, Zhang S, Lee Y, Shiku H, Isobe K, Haruhiko S. 2008. CD8⁺CD122⁺ regulatory T cells recognize activated T cells via conventional MHC class I- α betaTCR interaction and become IL-10-producing active regulatory cells. *International Immunology* 20 (7):937-47.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. 1995. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 155:1151-1164.
- Seddon B, Mason D. 1999. Peripheral autoantigen induces regulatory T cells that prevent autoimmunity. *J Exp Med* 189:877-882.
- Seddon B, Mason D. 2000. The third function of the thymus. *Immunol Today* 21:95-99.
- Shevach EM. 2000. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 18:423-449.
- Suciu-Foca N, Manavalan JS, Cortesini R. 2003. Generation and function of antigen-specific suppressor and regulatory T cells. *Transpl Immunol*. 11:235-244.
- Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, Mak TW, Sakaguchi S. 2000. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 192:303-310.
- Thornton AM, Shevach EM. 1998. CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 188:287-296.
- Thornton AM, Shevach EM. 2000. Suppressor effector function of CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol* 164:183-190.