

Mencari Obat Penyakit Sapi Gila

INSPIRASI

PENYAKIT sapi gila kembali menjadi berita ketika bulan Desember lalu ditemukan kasus ini untuk pertama kalinya di Amerika Serikat. Berkat ulasan media massa yang semakin banyak dan dalam, masyarakat telah memahami bahwa patogen penyebab penyakit ini adalah sebuah protein bernama prion yang berubah bentuk. Prion abnormal menyebabkan kerusakan otak yang mematikan. Karena penyakit oleh prion abnormal ini terjadi juga pada manusia dan sudah menelan korban yang semakin meningkat, tentunya harapan terhadap penyembuhan penyakit prion jadi semakin meningkat.

Pada manusia, ada 2 jenis penyakit prion. Pertama, yang disebabkan oleh kelainan genetik karena keturunan, misalnya CJD, GSS, dan FFI. Kedua, yang timbul secara spontan akibat terinfeksi oleh prion abnormal baik karena transplantasi (misalnya selaput otak setelah bedah otak) atau konsumsi makanan, misalnya vCJD dan Kuru. Jenis kedua ini yang sekarang mengkhawatirkan masyarakat. Hal itu tercermin antara lain dari usaha pemerintah menghentikan impor daging sapi dari negara yang terkena penyakit sapi gila.

Usaha penyembuhan penyakit prion dihalangi oleh beberapa keunikan patogen ini. Prion tertambat pada permukaan membran sel dalam otak melalui senyawa GPI. Dengan demikian deteksi dini tak mungkin dilakukan dengan mengambil cairan tubuh, seperti darah, namun harus mengambil sayatan otak. Selain itu, karena prion adalah protein, ukurannya jauh lebih kecil daripada virus, bentuk yang normal secara alamiah juga terdapat dalam tubuh, maka sistem pertahanan tubuh manusia tidak dapat melawannya dengan membuat antibodi.

Obat untuk penyakit prion telah dikembangkan. Yang pertama diperoleh adalah senyawa kimia hasil sintesa maupun pencarian dari bahan alam, misalnya amphotericin (hasilnya dipublikasikan tahun 1987), Congo red (1992), pentosan sulfat (1993), branched polyamine (1993), dan beta-sheet breaking peptide (2000). Senyawa kimia ini berhasil menghambat laju penyakit prion pada tabung reaksi menggunakan sel dari jaringan saraf otak—biasanya yang digunakan adalah sel galur N2a, GT1 dan PC12—namun belum tampak hasilnya pada hewan untuk mencegah/menghilangkan secara tuntas prion abnormal.

Kali ini obat yang dikembangkan adalah jenis biofarmaka, yaitu enzim dan antibodi yang menjadi ciri kemajuan bioteknologi kedokteran. Charles Weissmann dari Imperial College, Inggris, pada tahun 2001 membuktikan bahwa enzim PIPLC dapat mencegah



ASSOCIATED PRESS/ZACK SECORER

Kepanikan — Daging sapi segar tergantung di sebuah pasar di New York, Rabu (21/1). Beberapa ahli hukum AS menilai bahwa pemerintahan Presiden Bush telah bereaksi berlebihan terhadap ditemukannya kasus penyakit sapi gila di AS.

dan menyembuhkan penyakit prion. Enzim ini memotong "jangkar" GPI sehingga prion menjadi lebih bebas, yang menyebabkan turunnya kemungkinan mekanisme infeksi melalui interaksi dan agregasi prion abnormal pada sel otak. Dengan penambahan 0,25 unit/ml PIPLC, prion abnormal hilang sama sekali dalam 3 hari. Akan tetapi, penggunaan enzim PIPLC sebagai obat bersifat tidak praktis karena banyak protein lain yang juga memiliki GPI sehingga sangat mungkin mengakibatkan efek samping.

Untuk itu, penelitian yang saat ini banyak dilakukan lebih difokuskan pada antibodi yang memiliki sifat spesifik. Akan tetapi, karena prion abnormal bersifat tidak larut air, amatlah sulit membuat antibodi terhadap prion abnormal sehingga lazimnya hanya antibodi terhadap prion normal saja yang diperoleh. Pada tahun 1997, perusahaan bioteknologi Prionics dari Swiss berhasil mendapatkan antibodi 6H4 yang mengenali prion normal. 6H4 biasanya digunakan untuk mendeteksi keberadaan prion dengan teknik yang disebut *western blotting*. Tetapi Weissmann, pada tahun 2001, berhasil menghilangkan prion abnormal pada sel yang terinfeksi dengan menambahkan 2,5 mg/ml antibodi 6H4. Pada tahun yang sama, Anthony Williamson dan Dennis Burton dari Scripps Research Institute (AS) berhasil mendapatkan obat yang lebih berkhasiat dari jenis antibodi. Antibodi yang diberi nama D18 itu memiliki kadar 5.000 kali lebih rendah

(0,45 mg/ml) daripada 6H4 pada eksperimen menggunakan sel N2a.

Selain itu, ada dua perkembangan yang menarik pada tahun 2003. Pertama, para peneliti dari University of Toronto, Kanada, yang dipimpin oleh Neil Cashman, berhasil mengembangkan antibodi yang secara spesifik mengenali prion abnormal. Sebagaimana diketahui, prion normal dan abnormal hanya memiliki perbedaan bentuk/struktur, sementara asam amino penyusunnya sama. Untuk itu, Cashman mencari asam amino yang posisinya berbeda pada dua jenis struktur itu. Tiga asam amino yang berderetan, yaitu tyrosine-tyrosine-arginine (YYR) dibuktikan berada dalam inti molekul protein prion normal lalu menjadi berada pada permukaan molekul protein prion abnormal. Kemudian dibuatlah antibodi yang mengenali sekuens YYR itu. Hasilnya, antibodi 1A12 dan 17D10 yang diperoleh, yang secara sangat spesifik dapat mengenali prion abnormal saja. Lebih jauh, antibodi ini telah dicoba untuk mengenali prion abnormal dari berbagai jenis hewan, seperti tikus, sapi dan domba serta manusia pada penyakit CJD, GSS, dan vCJD.

Tentu saja antibodi yang bisa mengenali bentuk yang lebih besar dari sebuah protein akan bersifat lebih spesifik daripada yang mengenali hanya bagian lokal saja, seperti 3 sekuens asam amino YYR di atas. Keberhasilan membuat antibodi yang mengenali bagian lebih luas prion abnormal, pertama kali dicapai oleh grup Simon

Hawke dari Imperial College, Inggris. Metode pembuatannya, sayangnya, belum dipublikasikan. Antibodi ICSM35 yang dihasilkan mengenali daerah prion abnormal yang mencakup 20 sekuens asam amino. Bila eksperimen-eksperimen yang disebutkan sebelumnya sebagian besar masih dilaksanakan dalam tabung reaksi terhadap sel model, eksperimen Hawke sudah dilakukan pada hewan model, yaitu tikus. Dengan cara menyuntikkan cairan yang mengandung 2 mg ICSM35 ke otak tikus setiap 2 kali/minggu, tikus yang sebelumnya terjangkit penyakit prion bisa sembuh total. Tidak hanya mengobati, ICSM35 juga dapat mencegah penyakit prion. Bila tikus yang tidak diberikan ICSM35 segera menunjukkan gejala penyakit prion, tikus yang diberi antibodi ini hidup normal selama setahun lebih.

Hasil-hasil menggembirakan ini memberikan secercah harapan bagi penyembuhan penyakit prion, khususnya pada manusia. Akan tetapi, masih banyak yang perlu dituntaskan sampai produk biofarmaka ini bisa menjadi obat. Misalnya, kemungkinan timbulnya reaksi antar-antibodi lain yang ada dalam tubuh (*cross-reactivity*) dan masalah paling besar adalah bagaimana mengantarkan obat ini ke otak manusia karena tidak mungkin menyuntikkan langsung ke dalam otak seperti pada hewan percobaan.

DR ARIEF WITARTO
Ketua Kelompok Penelitian
Rekayasa Protein dan Bioinforma-
tika untuk Kedokteran, Pusat
Penelitian Bioteknologi-LIPI