

BAB 6

PEMBAHASAN

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang paling dahsyat di dunia dengan sekitar 207 juta infeksi dan lebih dari 600.000 kematian setiap tahunnya dimana anak-anak di bawah usia 5 di sub-Sahara Afrika merupakan target utama infeksi penyakit ini. Plasmodium falciparum, yang dikenal merupakan jenis paling mematikan dari parasit malaria, bertanggung jawab atas sebagian besar dari mortalitas dan morbiditas terkait dengan infeksi malaria. Artemisinin Combination Therapies, atau ACT, merupakan pengobatan lini pertama dan dinilai paling efektif dalam pengobatan terhadap malaria akibat P. falciparum. Meskipun pengobatan menggunakan ACT ini masih digunakan di berbagai bagian dunia, ada kekhawatiran bahwa akan terjadi resistensi terhadap pengobatan ini. Telah banyak negara yang melaporkan adanya kejadian resistensi obat malaria, hal ini menjadi suatu masalah yang patut diperhatikan mengingat banyaknya negara yang merupakan negara endemis malaria. Selain itu vaksin malaria yang telah ada saat ini ada dinilai masih belum efektif. Oleh karena itu dibutuhkan suatu alternatif pengobatan atau pencegahan malaria baru.

Proteasome merupakan suatu kompleks yang menyelenggarakan peran penting dalam banyak jalur seluler dengan mendegradasi protein dalam sitosol dan inti sel eukariot untuk melaksanakan fungsi kontrol kualitas protein dan mengatur banyak proses seluler dasar lainnya. Proses seluler yang termasuk didalamnya antara lain perkembangan melalui siklus sel, transduksi sinyal,



kematian sel, respon imun, metabolisme, kontrol kualitas protein, dan pembangunan, di mana proteasom mendegradasi protein yang berumur pendek atau yang menyimpang secara struktural (Ciechanover, 2006) (Saeki, 2012). Komponen penting katalitik pada kompleks ini yaitu proteasome 20S merupakan komponen yang sangat krusial di bakteri, ragi, dan manusia (Bourne, 2008), dengan versi yang lebih sederhana juga ditemukan di beberapa Archaea dan prokariota.

Ubiquitin-Proteasome System (UPS) merupakan suatu jalur degradasi protein yang sudah tidak digunakan atau protein yang mengalami kesalahan dalam modifikasi post translasi. Sistem ubiquitin-proteasom memiliki dua fungsi yaitu proses *ubiquitylation* dan *proteasome-mediated proteolysis* (Hendhli N and Depre,C., 2009). Fungsi tersebut terjadi secara sinergis dimana ubiquitin yang bertugas menandai protein yang akan didegradasi melalui proses *polyubiquitination* dan kemudian proses pendegradasian protein yang dilakukan oleh subunit 20s dari proteasome. Karena hal tersebut, apabila terjadi suatu penghambatan pada UPS akan memberikan suatu efek inhibisi pada proses degradasi protein yang akan menyebabkan stress sel dan sel Plasmodium tersebut akan mati (Glickman and Maytal, 2002 ; Pritts et al., 2002 ; Takimoto and Diggikar, 2002 ; Vabulas and Hartl, 2005). Namun perlu diketahui bahwa *Ubiquitin-Proteasom Pathway* ini bukan hanya suatu mesin pendegradasi yang berfokus pada penghancuran protein yang telah rusak atau telah berusia tua. Jalur ini juga memiliki fungsi penting dalam perkembangan siklus sel, pertumbuhan sel, tahap spesifik transkripsi gen, respon inflamasi, dan pengolahan antigen. Proteasom 20s pada eukariot memiliki aktivitas peptidase, endoribonuclease, protein-chaperone, dan aktivitas DNA Helikase (Mittenberg, 2008)

Untuk menginduksi terbentuknya antibodi terhadap protein Proteasome, protein Proteasom yang telah diencerkan dan diberikan adjuvan (CFA/IFA) diinjeksikan subkutan kepada mencit. Setelah metode ini, yang dilakukan adalah pengecekan spesifisitas antigen-antibodi yang terbentuk pada mencit tersebut. Hasil identifikasi antibodi mencit menggunakan *Dot blotting* menunjukkan terbentuknya Ab-Proteasom pada mencit yang digunakan dalam memproduksi Antibodi.

Pada penelitian ini dapat dibuktikan bahwa ada efek penghambatan pada pertumbuhan parasit yang diperankan oleh antibodi proteasome 20s. Penghambatan pertumbuhan parasit dapat dilihat melalui hasil hitung derajat parasitemia pada semua hapusan darah yang ditentukan dengan menghitung jumlah eritrosit terinfeksi setiap 1000 eritrosit dan dinyatakan dalam persen (%). Eritrosit terinfeksi mengandung ringform, memiliki dinding yang lebih elastis serta berukuran lebih besar dibanding eritrosit normal. Hasil penghitungan derajat parasitemia pada penelitian ini menunjukkan ada perbedaan yang signifikan antara mencit kontrol yang tidak disuntikkan proteasom dengan mencit perlakuan yang disuntikkan proteasome.

Meskipun proteasom pada Plasmodium telah dicanangkan sebagai obat antimalaria yang sangat potensial, namun penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas dari inhibitor proteasome masih perlu dikakukan. *US Food and Administration* baru-baru ini mengidentifikasi adanya suatu inhibitor yaitu carfilzomib yang dapat membunuh parasit secara selektif. Salah satunya adalah PR3, yang tidak hanya dapat membunuh parasit in vitro secara signifikan namun juga dapat menurunkan toksisitas di sel inang. Toksisitas spesifik dari parasite ini bukan diakibatkan oleh penargetan yang selektif dari proteasom Plasmodium pada

proteasom sel inang, namun akibat kurangnya aktivitas terhadap salah satu subunit dari proteasom manusia. Para peneliti menggunakan PR3 untuk menurunkan parasit *load* di mencit yang terinfeksi oleh *Plasmodium berghei* tanpa toksisitas dari inang, sehingga dapat memvalidasi proteasome sebagai obat antimalaria yang layak. (H. Li et al, 2012)

