

MEKANISME TRANSPORT ABCG2

Kezia Yunandra Kurniawan

Program Studi Gizi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana

472018030@student.uksw.edu

Gen ABCG2

ABCG2 termasuk dalam transporter ABC yang tinggi terekspresi pada endothelium otak, saluran pencernaan (terutama di usus halus dan usus besar) dan plasenta¹. Gen ABCG2 terdiri dari 16 ekson dan 15 intron yang terletak pada kromosom 4q21-q22, letak tersebut menunjukkan salah satu asosiasi paling signifikan yang rentan dengan gout menurut studi GWAS². ABCG2 berperan penting sebagai pelindung dari xenobiotik, mengatur bioavailabilitas oral, membentuk sekat darah dengan otak, membentuk sekat darah dengan testis dan membentuk sekat antara ibu dan janin. ABCG2 juga berperan sebagai pengekspor urat berkapasitas tinggi yang diekspresikan oleh ginjal dan usus, penurunan ekskresi tersebut dapat terjadi akibat disfunksinya ABCG2 yang merupakan mekanisme hiperurisemia¹.

Pada plasenta, ABCG2 dapat ditemukan di *syncytiotrophoblast* pada villus *chorionic* yang berfungsi untuk melindungi janin dari racun-racun yang ada dan membuang racun tersebut dari ruang janin. Proses tersebut dilakukan dengan ABCG2 memediasi transfer 14C-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) dari janin ke ruang ibu yang dapat dikurangi dengan penambahan penghambat ABCG2 Ko143. Proses tersebut yang dapat mengatakan bahwa ABCG2 dapat membuang potensi racun yang ada pada ruang janin. Gen ABCG2 juga berkontribusi pada pembentukan bagian dari pembuluh darah yang membawa darah ke otak untuk imunitas dan topotekan. ABCG2 ini dapat ditemukan pada *microvessel endothelium* otak. Pada kelenjar susu, ABCG2 berfungsi untuk memekatkan racun ke dalam ASI, mengkonsentrat asupan karsinogen, dan mengeluarkan vitamin B seperti riboflavin yang diperlukan untuk metabolisme lemak menjadi ASI¹. Pada sistem pencernaan, ABCG2 banyak terekspresi di duodenum dan mulai menurun jumlah ekspresinya sampai ke anus. ABCG2 pada sistem pencernaan berperan dalam membatasi jumlah penyerapan substrat secara oral. Pada ginjal, ABCG2 terekspresi di membran perbatasan sikat tubulus proksimal. Pada hati dan saluran empedu, ABCG2 berperan dalam sekresi empedu dan sebagai transport empedu yang mentranspor *4-methylumbelliferyl sulfate*. ABCG2 juga berperan penting dalam populasi sel tulang sumsum belakang.

ABCG2 sangat tinggi jumlahnya yang terekspresi pada plasenta, namun kecil jumlah terekspresinya pada otak, prostat, usus kecil, testis, ovarium, dan hati. Gen ini merupakan transporter multi-obat yang memiliki struktur molekuler khas yaitu terdiri atas ikatan nukleotida hidrofilik (NBD) yang ada pada sitoplasma dan domain rentang-membran hidrofobik (MSD) dengan konfigurasi NBD-MSD terbalik. MSD gen ABCG2 memiliki 6 segmen transmembran (TM), setiap segmen TM memiliki fungsi yang berbeda-beda dalam peran transportasi. TM 5 berperan penting dalam transportasi obat, sedangkan TM 6 dan ECL3 (loop yang mengandung residu sistein yang terlibat dalam pembentukan ikatan disulfida intra dan antar molekul) dapat digantikan fungsinya³. ABCG2 ini juga mentranspor beragam varian substrat seperti kemoterapi, antibiotik dan penghambat reduktase HMG-CoA⁴.

SNP-Fenotip

Gen ABCG2 memiliki beragam SNP yang apabila SNP tersebut aktif akan menyebabkan timbulnya penyakit, diantaranya adalah rs74904971, rs2231142, rs2199936, dan rs1475010. SNP rs74904971 merupakan SNP yang mempengaruhi kadar serum urat, sedangkan serum urat merupakan cerminan dari keseimbangannya produksi asam urat, ekskresi ginjal serta usus. Apabila SNP ini aktif, maka akan mempengaruhi kadar serum urat yang dapat menyebabkan terjadinya hiperurisemia. Hubungan SNP ini dengan pengaruh kadar serum urat dibuktikan melalui penelitian yang diuji coba dengan pemberian protein HNF4A dan HNF1A, dikarenakan bahwa adanya kemungkinan pada bagian SNP tersebut yang dapat berikatan dengan kedua protein tersebut. Kedua protein tersebut merupakan protein regulator utama transkripsi pada hati dan ginjal (tubulus proksimal). Hasil uji coba didapatkan dengan ekspresi HNF4A meningkatkan aktivitas luciferase yang digerakkan oleh promotor ABCG2, namun peningkatan aktivitas luciferase dengan vektor kontrol negatif juga tidak akan terjadi apabila tidak adanya promotor ABCG2. Protein HNF1A tidak dapat teraktivasi oleh ABCG2, namun teraktivasi oleh gen transporter urat ginjal lainnya yang ada. Sehingga dari uji coba tersebut dapat dikatakan bahwa adanya transaktivasi transkripsi SNP tersebut oleh protein HNF4A, dapat mempengaruhi kadar serum urat⁵.

SNP rs2199936 juga apabila aktif akan mempengaruhi kadar asam urat. Hal ini ditunjukkan pada sebuah penelitian yang didapatkan hasil bahwa SNP ini mempunyai hasil odds ratio 1.63 (1.18, 1.98) dan p value 7.28E-03, yang menandakan bahwa apabila p value > 1 sudah menjadi tetap atau tidak dapat dipengaruhi oleh faktor lain⁶. SNP rs2231142 merupakan SNP yang apabila aktif akan

menyebabkan terjadinya gout pada individu. Mutasi yang terjadi akan menyebabkan alel C berganti menjadi alel A yang dimana hasil menunjukkan dari Q ke K pada posisi 141⁷. Hasil uji coba penelitian lainnya menunjukkan bahwa SNP ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara gout dan hiperurisemia, serta antara hiperurisemia dan kontrol normal dengan p value < 1×10^{-7} ⁸. SNP ini juga sangat berkaitan erat dengan kadar serum urat yang paling kuat. Setiap penambahan penggantian alel T minor, akan sangat berkaitan dengan kadar serum urat. Namun alel T minor ini lebih sangat berpengaruh pada pria dibandingkan wanita⁴, sehingga SNP ini akan lebih mudah aktif pada pria. SNP rs1475010 merupakan SNP yang apabila aktif akan sangat berkaitan dengan timbulnya overweight. SNP ini mengalami mutasi pada alel C menjadi A. Hubungan SNP ini dengan fenotip overweight ditunjukkan melalui sebuah penelitian yang mendapatkan hasil p value SNP ini adalah 5.74×10^{-7} .

Implikasi Kegizian

Gout Arthritis

Gout arthritis merupakan penyakit metabolik yang diakibatkan oleh penimbunan kristal monosodium urat pada sendi dan jaringan lunak. Penyakit ini pada mulanya disebabkan karena terjadinya hiperurisemia atau peningkatan kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas optimalnya yaitu lebih dari 7 ml/dl untuk pria dan lebih dari 6 ml/dl untuk wanita. Hiperurisemia akan semakin bermasalah apabila mulai terbentuknya kristal-kristal monosodium urat, kristal ini berbentuk seperti jarum sehingga mengakibatkan reaksi peradangan yang apabila semakin parah akan menimbulkan nyeri yang teramat parah. Penyakit ini selain diakibatkan oleh faktor genetik, juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, obesitas, dan pola makan¹⁰.

Pria memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi daripada wanita, maka dari itu pria lebih beresiko untuk terkena gout arthritis ini. Penggunaan obat diuretik juga dapat menyebabkan resiko terkenanya gout arthritis. Hal tersebut dapat terjadi karena obat diuretik dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat dalam darah, sehingga dapat menyebabkan hiperurisemia. Obesitas dan IMT sangat mempengaruhi terkenanya resiko gout arthritis. Pria yang memiliki IMT 21-22 mempunyai resiko yang sangat rendah untuk terkena gout arthritis, namun akan meningkat menjadi tiga kali lipat resikonya apabila pria memiliki IMT 35 bahkan lebih dari itu. Hal tersebut dikarenakan bahwa obesitas berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin, insulin diduga dapat meningkatkan reabsorpsi asam urat pada ginjal¹⁰.

Adanya resistensi insulin tersebut akan mengakibatkan gangguan pada proses fosforilasi oksidatif sehingga kadar adenosin tubuh meningkat, peningkatan tersebut mengakibatkan terjadinya retensi sodium, asam urat, dan air oleh ginjal. Pola makan juga sangat mempengaruhi terkenanya gout arthritis, asupan konsumsi makanan yang tinggi purin dan alkohol merupakan penyebab timbulnya resiko tersebut. Alkohol dapat mempercepat proses pemecahan adenosin trifosfat dan produksi asam urat¹⁰. Apabila seseorang telah mengalami keaktifan SNP yang menimbulkan penyakit ini, maka penyakit ini memang tidak bisa dihindari lagi, namun dapat dilakukannya dampak yang memperparah atau menyeimbangkannya. Cara tersebut dapat dilakukan dengan pola makan yang rendah purin dan alkohol, menjaga kestabilan berat badan, menghindari rokok, dan mengonsumsi air putih yang banyak.

Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan kondisi dimana kadar asam urat dalam darah meningkat lebih dari batas optimal yang diakibatkan karena disfungsi dalam produksi atau ekskresi. Asam urat merupakan metabolit terakhir dari senyawa purin yang terbentuk melalui oksidasi hipoksantin menjadi santin, kemudian santin diubah menjadi asam urat dengan xanthine oksidase¹¹. Hiperurisemia dapat menyebabkan terjadinya resiko hipertensi, penyakit jantung, metabolik sindrom dan hingga mengakibatkan kematian. Selain itu, hiperurisemia juga dapat berkaitan dengan penyakit gagal ginjal dan obesitas. Faktor yang mempengaruhi hiperurisemia sama seperti faktor yang mempengaruhi terjadinya penyakit gout arthritis. penanggulangan seseorang yang mempunyai SNP berkaitan dengan terjadinya hiperurisemia, dapat dilakukan sama seperti penanggulangan pada penyakit gout arthritis yaitu mengonsumsi makanan rendah purin dan pola hidup yang sehat¹².

Daftar Pustaka

- ¹Robey, et al. 2009. ABCG2: A Perspective. *Adv Drug Deliv Rev*, vol 61(1):3-13.
- ²Toyoda, Yu, et al. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*, vol 8(363):1-18.
- ³Mo, W., & Zhang, J. T. (2012). Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *International journal of biochemistry and molecular biology*, 3(1), 1
- ⁴Woodward, O. M., Kottgen, A., & Kottgen, M. (2011). ABCG transporters and disease. *The FEBS journal*, 278(18), 3215-3225.
- ⁵Tin, A., Marten, J., Kuhns, V. L. H., Li, Y., Wuttke, M., Kirsten, H., ... & Giri, A. (2019). Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nature genetics*, 1-16.
- ⁶Reynolds, R. J., Vazquez, A. I., Srinivasasainagendra, V., Klimentidis, Y. C., Bridges, S. L., Allison, D. B., & Singh, J. A. (2016). Serum urate gene associations with incident gout, measured in the Framingham Heart Study, are modified by renal disease and not by body mass index. *Rheumatology international*, 36(2), 263-270.
- ⁷Cheng, S. T., Wu, S., Su, C. W., Teng, M. S., Hsu, L. A., & Ko, Y. L. (2017). Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(1), 18-23.
- ⁸Chen, C. J., Tseng, C. C., Yen, J. H., Chang, J. G., Chou, W. C., Chu, H. W., ... & Liao, W. T. (2018). ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
- ⁹Bryan, M. S., Argos, M., Pierce, B., Tong, L., Rakibuz-Zaman, M., Ahmed, A., ... & Roy, S. (2014). Genome-wide association studies and heritability estimates of body mass index related phenotypes in Bangladeshi adults. *PloS one*, 9(8).
- ¹⁰Widyanto, F. W. (2017). Arthritis gout dan perkembangannya. *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 10(2), 145-152.
- ¹¹ANNISSA, S., & SUMIWI, S. A. (2017). AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA BEBERAPA TANAMAN DI ASIA. *Farmaka*, 15(1), 153-166.
- ¹²Rosdiana, D. S., Khomsan, A., & Dwiriani, C. M. (2018). Pengetahuan Asam Urat, Asupan Purin Dan Status Gizi Terhadap Kejadian Hiperurisemia Pada Masyarakat Perdesaan. *Media Pendidikan Gizi dan Kuliner*, 7(2).