

Peran BST-2 (*Bone Marrow Stromal Antigen-2*) dalam Infeksi HIV

Isak Roberth Akollo^{1*}, Vernando Yanry Lameky², Sahrir Sillehu³, Syulce Luselya Tubalawony⁴

¹⁻⁴Jurusan Keperawatan, Fakultas Kesehatan, Universitas Kristen Indonesia Maluku, Jln Ot Pattimaipauw, Indonesia

DATA OF ARTICLE:

Received: 14 Juni 2025
Reviewed: 18 Juli 2025
Revised: 07 Agustus 2025
Accepted: 24 Agustus 2025

*CORRESPONDENCE:
robijournal@gmail.com

Abstrak

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan masalah kesehatan global yang menyebabkan melemahnya sistem imun dan berkembang menjadi *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Dalam merespons infeksi HIV, tubuh manusia mengaktifkan berbagai faktor pertahanan intraseluler, salah satunya adalah *Bone Marrow Stromal Antigen 2* (BST-2), yang juga dikenal sebagai tetherin, CD317, atau HM1.24. BST-2 merupakan protein transmembran yang berfungsi sebagai faktor restriksi host terhadap virus envelop, termasuk HIV. Artikel ini merupakan kajian literatur yang bertujuan untuk menelaah secara mendalam peran BST-2 dalam infeksi HIV. Hasil telaah dari tujuh artikel penelitian eksperimen menunjukkan bahwa BST-2 memiliki peran penting dalam menghambat pelepasan virion HIV dari sel inang, menurunkan infektivitas HIV, mencegah penyebaran HIV secara langsung antar sel, aktivasi *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), dan aktivasi respon inflamasi.

Kata kunci: AIDS; BST-2; Faktor restriksi; HIV

PENDAHULUAN

Latar Belakang

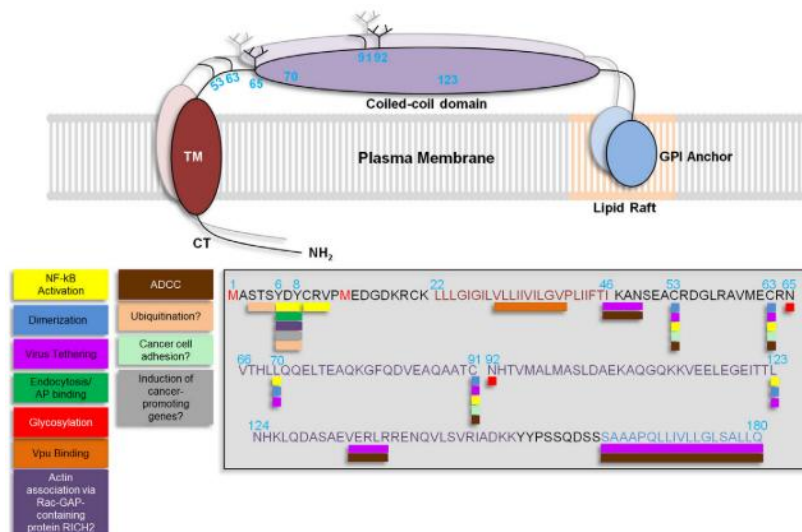
Infeksi *human Immunodeficiency Virus* (HIV) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Penyakit yang disebabkan oleh HIV adalah *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) yang tersebar luas di seluruh dunia. Infeksi HIV secara progresif melemahkan sistem imun manusia.¹⁻³ Hal ini menyebabkan tubuh lebih rentan terhadap berbagai agen infeksius seperti virus, bakteri, parasit dan fungi.¹

HIV merupakan virus envelop/ selubung yang memiliki genom berupa RNA rantai tunggal positif. HIV memiliki protein struktural (Gag, Pol, Env) dan protein aksesori (Tat, Rev, Nef, Vpr, Vif, dan Vpu) yang mendukung replikasinya dan menghindari respons imun inang.¹ HIV terbagi menjadi dua subgrup yaitu HIV tipe 1 (HIV-1) dan HIV tipe 2 (HIV-2). HIV-1 tersebar luas di seluruh dunia dibandingkan HIV-2 yang terbatas pada beberapa wilayah tertentu saja.^{1,4}

HIV menginfeksi sel T CD4⁺,^{5,6} monosit/makrofag⁷, dan sel dendritik. Sel-sel tersebut berperan dalam sistem imun, terkhususnya sel T CD4⁺ yang memiliki peran yang sangat penting dalam regulasi sistem imun spesifik di dalam tubuh manusia.⁵ Virion HIV-1 tidak efektif menginfeksi sel T CD4⁺ primer yang sedang beristirahat.⁶

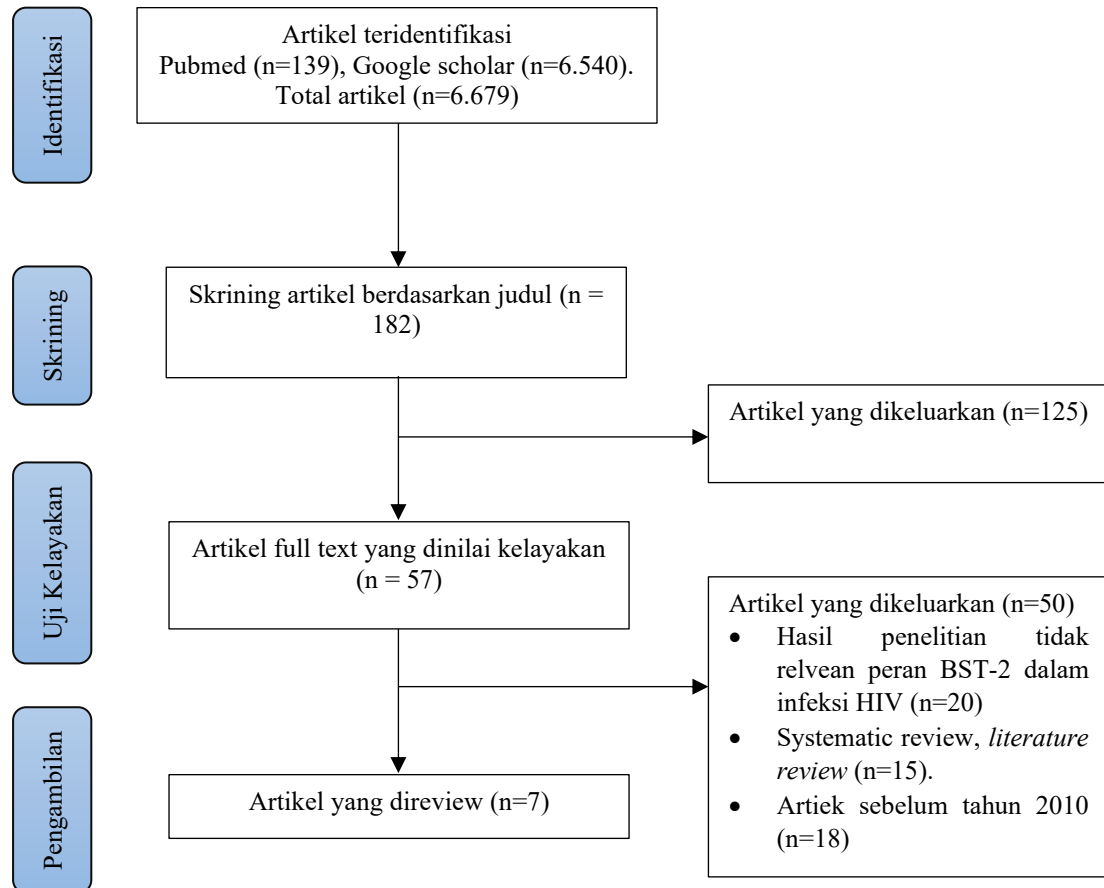
Tubuh manusia memiliki berbagai mekanisme pertahanan untuk melawan infeksi HIV. Mekanisme tubuh manusia melawan infeksi HIV salah satunya diperankan oleh faktor restriksi. Terdapat beberapa faktor restriksi yang dimiliki oleh tubuh manusia. Salah satu faktor restriksi yang berperan penting dalam infeksi virus envelop termasuk HIV adalah *Bone Marrow Stromal Antigen 2* (BST-2).^{8,9}

Bone Marrow Stromal Antigen 2 (BST-2) dikenal juga dengan nama tetherin, CD317, dan HM1.24.¹⁰⁻¹² BST-2 merupakan protein transmembran II^{13,14} yang ditemukan di berbagai jenis sel termasuk sel imun dan memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh dalam pertahanan antivirus.¹⁵ Struktur BST-2 terdiri dari ekor sitoplasma N-terminal, domain transmembran, ektodomain melingkar, dan jangkar glikosil-fosfatidilinositol (GPI) C-terminal.¹¹ Aktivitas antivirus BST-2 terkait dengan topologi penjangkarannya¹⁶, yang dapat mengikat dan menahan HIV pada permukaan sel.¹³



meliputi artikel review, artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap, dan artikel yang mengandung informasi redundan tanpa kontribusi tambahan.

Proses seleksi artikel dilakukan melalui penyaringan judul dan abstrak, kemudian dilanjutkan dengan penilaian teks lengkap untuk memastikan relevansi dan kelayakan. Data dari artikel terpilih dianalisis secara kualitatif untuk menyusun rangkuman mengenai mekanisme dan peran BST-2 dalam infeksi HIV.



Gambar 1. Flow chart PRISMA pencarian artikel penelitian

HASIL

Artikel penelitian yang ditelaah sebanyak 7 artikel. Artikel-artikel tersebut dirangkum menurut nama penulis, tahun publikasi, judul, desain, dan hasil penelitian. Rangkuman artikel tersebut disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rangkuman Artikel-artikel Terkait Pangaruh BST-2 dalam infeksi HIV

NO.	NAMA PENELITI DAN TAHUN PUBLIKASI	JUDUL PENELITIAN	DESAIN PENELITIAN	HASIL
1	Casartelli, Nicoletta, Marion Sourisseau, Jerome Feldmann, Florence Guivel-Benhassine, Adeline Mallet, Anne Geneviève Marcelin, John Guatelli, and Olivier Schwartz. 2010. ²³	<i>Tetherin restricts productive HIV-1 cell-to-cell transmission</i>	Eksperimen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa BST-2/ tetherin menjadi faktor restriksi yang menghambat penularan HIV-1 dari sel ke sel. Tetherin menahan virion yang terbentuk di permukaan sel, membentuk agregat besar di zona kontak antara sel donor dan target, sehingga mengurangi kemampuan virion untuk melakukan fusi dan infeksi sel target.
2	Kuhl, Björn D., Richard D. Sloan, Daniel A. Donahue, Tamara Bar-Magen, Chen Liang, and Mark A. Wainberg. 2010. ²⁴	<i>Tetherin restricts direct cell-to-cell infection of HIV-1</i>	Eksperimen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa BST-2/ tetherin tidak hanya membatasi penyebaran HIV-1, tetapi juga secara langsung menghambat penyebaran virus melalui kontak antar sel (<i>cell-to-cell</i>).
3	Zhang, Man Di, Fan Chen, Wen Qiang He, Ying Lu, Feng Liang Liu, Hong Guang Zhang, Liu Meng Yang, Chun Sheng Dong, Si Dong Xiong, and Yong Tang Zheng. 2025. ¹³	<i>The Deubiquitinase OTUD1 Influences HIV-1 Release by Regulating the Host Restriction Factor BST-2</i>	Eksperimen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa deubiquitinase OTUD1 memainkan peran penting dalam regulasi kestabilan dan ekspresi BST-2. Peningkatan BST-2 ini kemudian membantu menahan pelepasan virus HIV-1 dari sel in vitro, menunjukkan bahwa OTUD1 berfungsi sebagai faktor antiviral baru yang menghambat pelepasan virus melalui stabilisasi BST-2.
4	Zhang, Jianyong, and Chen Liang. 2010. ²⁵	<i>BST-2 Diminishes HIV-1 Infectivity</i>	Eksperimen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa BST-2 dapat menurunkan infektivitas HIV dengan mengganggu pemrosesan Gag, menyebabkan akumulasi prekursor Gag pr55 dan p40. Hal ini mengakibatkan virion yang tidak matang dan kehilangan struktur inti, sehingga virus menjadi kurang infeksi.
5	Pham, Tram N. Q., Sabelo Lukhele, Frédéric Dallaire, Gabrielle Perron, and Éric A. Cohen. 2016. ²⁶	<i>Enhancing Virion Tethering by BST-2 Sensitizes Productively and Latently HIV-Infected T Cells to ADCC Mediated by Broadly</i>	Eksperimen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi BST-2 yang diinduksi IFN α secara signifikan meningkatkan tethering virion di permukaan sel yang terinfeksi HIV, yang meningkatkan pengenalan Env oleh antibodi dan memperkuat efektivitas ADCC terhadap sel terinfeksi baik yang produktif maupun laten.

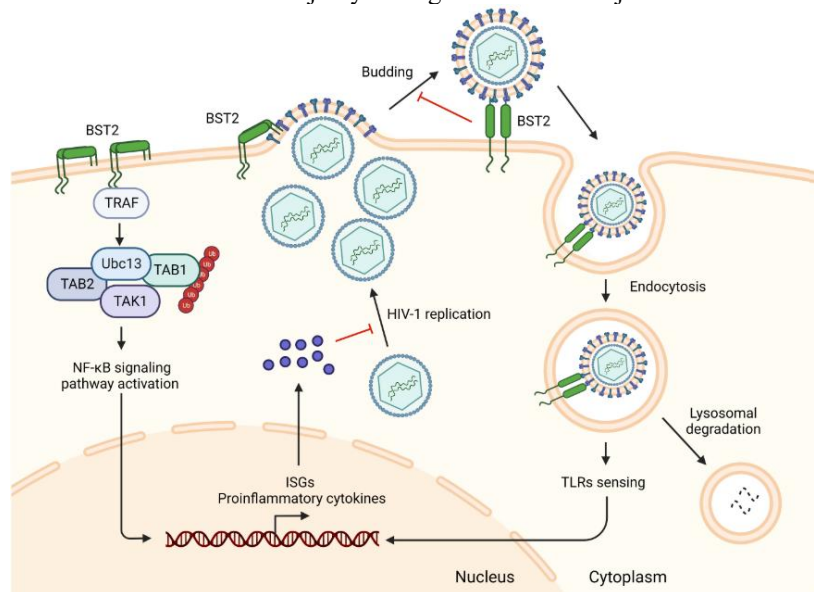
		<i>Neutralizing Antibodies</i>		
6	Richard, Jonathan, Jérémie P., Benjamin von Bredow, Shilei D., Nathalie B., Halima M., Mathieu C., Bruno M., Frédéric Bibollet-Ruche, Beatrice H. H., Daniel E. K., Amos B. S., Joseph Sodroski, Daniel S., Frank Kirchhoff, Katrina Gee, Stuart J. Neil, David T. E., Andrés F., Citation J. R., and von B. Bredow. 2017. ²⁷	<i>BST-2 Expression Modulates Small CD4-Mimetic Sensitization of HIV-1-Infected Cells to Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>	Eksperimen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi BST-2 melalui perlakuan dengan IFN- α , IFN- β , dan IL-27 meningkatkan akumulasi Env di permukaan sel HIV-1 terinfeksi, yang selanjutnya memperbesar pengenalan oleh antibodi dan meningkatkan susceptibilitas sel terhadap ADCC.
7	Rui Pedro Galão, Anna Le Tortorec, Suzanne Pickering, Tonya Kueck, Stuart JD Neil, 2012. ²⁸	<i>Innate Sensing of HIV-1 Assembly by Tetherin Induces NFκB-Dependent Proinflammatory Responses</i>	Eksperimen	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tetherin tidak hanya berperan sebagai faktor restriksi antiviral yang mencegah pelepasan virus dari sel yang terinfeksi, tetapi juga berfungsi sebagai sensor yang aktif menginduksi respons imun inflamasi melalui jalur NF- κ B.

PEMBAHASAN

BST-2 berperan dalam sistem pertahanan tubuh manusia terhadap infeksi virus envelop, termasuk HIV. Berikut ini adalah beberapa peran BST-2 dalam infeksi HIV.

A. Menghambat pelepasan virus.

BST-2 memiliki kemampuan untuk mengikat dan menambatkan HIV serta virus envelop lainnya yang baru dibentuk pada permukaan sel. Sehingga, virion tersebut tidak dapat meninggalkan sel yang terinfeksi.^{23,27,29,30} BST-2 dapat menghambat pelepasan HIV, karena BST-2 memiliki 2 struktur yang membuatnya dapat menahan HIV. Salah satu ujung dari struktur tersebut tertanam di dalam permukaan sel inang sementara ujung lainnya tertanam serta mengikat HIV.^{13,23,25,31} Selain itu, virion yang tertahan dapat diinternalisasi melalui endositosis dan selanjutnya didegradasi³¹ melalui jalur lisosomal^{13,32} /endosomal.¹³



Gambar 2. HIV di degradasi oleh lisosom³²

B. Mencegah penyebaran virus

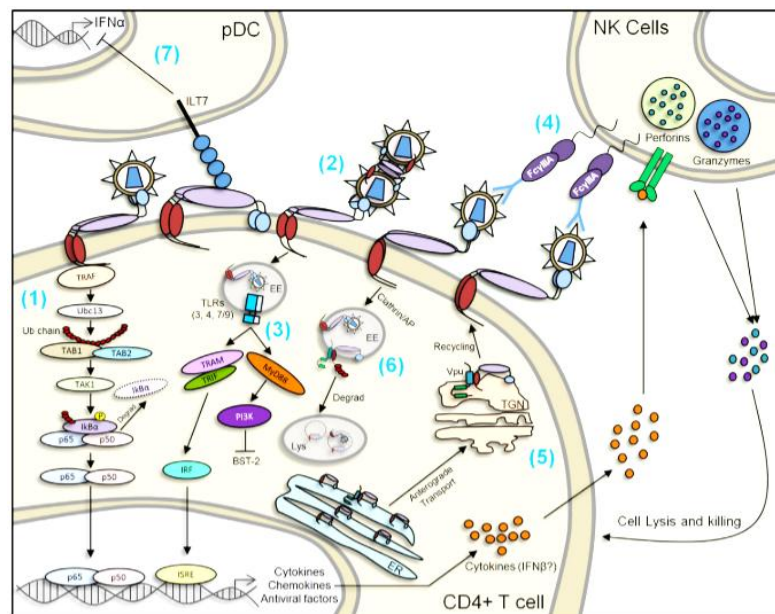
BST-2 tidak hanya menahan virus pada permukaan sel, tetapi juga berperan langsung dalam menghambat penyebaran virus melalui kontak antarsel (*cell-to-cell spread*).²⁴ Virion yang telah diikat oleh BST-2 tidak dapat meninggalkan dan melepaskan diri dari sel yang terinfeksi. Akibatnya, virion tidak dapat menginfeksi sel baru, bahkan selama transmisi langsung antar sel-ke-sel. Hal ini mencegah penyebaran HIV dari satu sel ke sel lainnya.^{27,29,31}

C. Mempengaruhi kemampuan infektivitas HIV

BST-2 dapat menurunkan infektivitas HIV-1. Penurunan ini diduga terjadi karena BST-2 menghambat aktivasi protease virus yang berperan dalam pematangan partikel virus. Protease virus yang tidak aktif atau terlambat diaktifkan menyebabkan Gag tetap dalam bentuk prekursor pr55 dan produk intermediatnya p40. Hal ini menyebabkan terjadi akumulasi pr55 Gag dan p40 Gag dalam virion yang baru terbentuk. Akibatnya, sebagian besar virion yang dihasilkan belum matang dan kehilangan struktur inti yang esensial untuk infektivitas HIV-1.²⁵

D. Aktivasi ADCC

BST-2 memengaruhi aktivitas ADCC (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*) secara tidak langsung. BST-2 mengikat HIV dan menahannya di permukaan sel. Hal ini mengakibatkan antigen HIV lebih mudah dikenal dan diikat oleh antibodi yang selanjutnya mengaktivasi ADCC.^{8,26} Antibodi memiliki fragmen Fc yang mudah dikenali dan diikat oleh sel NK (*natural killer cell*) melalui reseptor Fcγ. Sel NK akan mengikat antibodi, kemudian mengeluarkan 2 jenis enzim yaitu perforin dan granzim.^{15,27} Perforin melubangi sel yang terinfeksi. Granzim masuk ke dalam sel yang terinfeksi melalui lubang yang dibuat oleh perforin. Di dalam sel yang terinfeksi, granzim akan memicu apoptosis sel, sehingga sel mati dan virus akan terbebas, yang selanjutnya difagosit oleh sel NK.²⁷



Gambar 3. Peran BST-2 dalam aktivasi ADCC¹⁵

E. Aktivasi respon inflamasi

BST-2 dapat memicu respon inflamasi melalui aktivasi jalur NF- κ B.^{28,33} Aktivasi NF- κ B akan meningkatkan ekspresi sitokin dan kemokin proinflamasi (IFN- β , TNF- α , dan lain-lain). Sitokin dan kemokin ini berperan dalam respon inflamasi selama infeksi HIV.^{15,32}

KESIMPULAN

BST-2 memiliki peran penting dalam infeksi HIV yaitu menghambat dalam pelepasan virus, mencegah penyebaran virus, mempengaruhi kemampuan infektivitas HIV, aktivasi ADCC, dan respon inflamasi. Namun, efektivitas BST-2 dibatasi oleh strategi evasi HIV, terutama melalui protein Vpu. Oleh karena itu, riset ke depan perlu mengarah pada strategi peningkatan aktivitas BST-2. Riset ke depan juga dapat diarahkan untuk mengkaji pengaruh variasi gen BST-2 terhadap aktivitasnya dalam infeksi HIV.

REFERENSI

1. Akollo IR. Ilmu Dasar Keperawatan: Virologi dan Bakteriologi [Internet]. 1st ed. Depok: Rajawali Pers; 2023 [cited 2025 Apr 6]. Available from: <https://www.rajagrafindo.co.id/produk/ilmu-dasar-keperawatan-virologi-dan-bakteriologi-isak-roberth-akollo-s-kep-m-sc/>
2. Dembelu M, Woseneleh T. Prevalence of and factors associated with reoccurrence of opportunistic infections among adult hiv/aids patients attending the art clinic at public health facilities in arba minch town, southern Ethiopia. HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2021;13(July):867–76.
3. Presle A, Frémont S, Salles A, Commere PH, Sassoon N, Berlioz-Torrent C, et al. The viral restriction factor tetherin/BST2 tethers cytokinetic midbody remnants to the cell surface. Current Biology. 2021 May 24;31(10):2203–2213.e5.
4. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, function, and interactions of the hiv-1 capsid protein. Life. 2021 Feb 1;11(2):1–25.
5. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. Vol. 14, Current Opinion in HIV and AIDS. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 153–60.
6. Reuschl AK, Mesner D, Shivkumar M, Whelan MVX, Pallett LJ, Guerra-Assunção JA, et al. HIV-1 Vpr drives a tissue residency-like phenotype during selective infection of resting memory T cells. Cell Rep. 2022 Apr 12;39(2).

7. Woottum M, Yan S, Durringer A, Mézière L, Bracq L, Han M, et al. HIV-1 cell-to-cell infection of macrophages escapes type I interferon and host restriction factors, and is resistant to antiretroviral drugs. *PLoS Pathog.* 2025 Apr 1;21(4 April).
8. Yu H, Bian Q, Wang X, Wang X, Lai L, Wu Z, et al. Bone marrow stromal cell antigen 2: Tumor biology, signaling pathway and therapeutic targeting (Review). *Oncol Rep.* 2024 Mar 1;51(3).
9. Shi Y, Simpson S, Chen Y, Aull H, Benjamin J, Serra-Moreno R. Mutations accumulated in the Spike of SARSCoV-2 Omicron allow for more efficient counteraction of the restriction factor BST2/Tetherin. *PLoS Pathog.* 2024 Jan 1;20(1).
10. Dias BDC, Paximadis M, Martinson N, Chaisson RE, Ebrahim O, Tiemessen CT. The impact of bone marrow stromal antigen-2 (BST2) gene variants on HIV-1 control in black South African individuals. *Infection, Genetics and Evolution.* 2020 Jun 1;80.
11. Park S, Yi E, Jeon J, Oh J, Xu Z, Park SH. The Role of Bone Marrow Stromal Cell Antigen 2 (BST2) in the Migration of Dendritic Cells to Lymph Nodes. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 1;26(1).
12. Shan F, Shen S, Wang X, Chen G. BST2 regulated by the transcription factor STAT1 can promote metastasis, invasion and proliferation of oral squamous cell carcinoma via the AKT/ERK1/2 signaling pathway. *Int J Oncol.* 2023 Apr 1;62(4).
13. Zhang M Di, Chen F, He WQ, Lu Y, Liu FL, Zhang HG, et al. The Deubiquitinase OTUD1 Influences HIV-1 Release by Regulating the Host Restriction Factor BST-2. *Viruses.* 2025 Feb 1;17(2).
14. Olety B, Peters P, Wu Y, Usami Y, Göttlinger H. HIV-1 propagation is highly dependent on basal levels of the restriction factor BST2. *Sci Adv [Internet].* 2021;7. Available from: <https://www.science.org>
15. Mahauad-Fernandez WD, Okeoma CM. The role of BST-2/Tetherin in host protection and disease manifestation. Vol. 4, *Immunity, Inflammation and Disease.* Wiley-Blackwell; 2016. p. 4–23.
16. Tiwari R, De La Torre JC, McGavern DB, Nayak D. Beyond Tethering the Viral Particles: Immunomodulatory Functions of Tetherin (BST-2). *DNA Cell Biol.* 2019 Nov 1;38(11):1170–7.
17. Singh R, Ramsuran V, Naranbhai V, Yende-Zuma N, Garrett N, Mlisana K, et al. Epigenetic Regulation of BST-2 Expression Levels and the Effect on HIV-1 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021 May 5;12.
18. Giese S, Lawrence SP, Mazzon M, Nijmeijer BM, Marsh M. The nef protein of the macrophage tropic HIV-1 strain AD8 counteracts human BST-2/tetherin. *Viruses.* 2020 Apr 1;12(4).
19. Mlimi H, Naidoo KK, Mabuka J, Ndung'u T, Madlala P. Bone marrow stromal antigen 2 (BST-2) genetic variants influence expression levels and disease outcome in HIV-1 chronically infected patients. *Retrovirology.* 2022 Dec 1;19(1).
20. Zheng C, Wang J, Zhou Y, Duan Y, Zheng R, Xie Y, et al. IFN α -induced BST2⁺ tumor-associated macrophages facilitate immunosuppression and tumor growth in pancreatic cancer by ERK-CXCL7 signaling. *Cell Rep.* 2024 Apr 23;43(4).
21. Temerozo JR, Ferreira PLC, Linhares-Lacerda L, Vieira RC, Cister-Alves B, Gobbo L, et al. Interleukin-27 Promotes Divergent Effects on HIV-1 Infection in Peripheral Blood Mononuclear Cells through BST-2/Tetherin. *J Virol.* 2023 Jan 31;97(1).
22. Li K, Zhou Z, Liu F, Huang Z, Chen X, Zhou F. Unphosphorylated STAT1 binds to the BST2 transcription promoter, promoting increased AKBA anchoring on HPMECs to alleviate ARDS. *Sci Rep.* 2025 Dec 1;15(1).
23. Casartelli N, Sourisseau M, Feldmann J, Guivel-Benhassine F, Mallet A, Marcelin AG, et al. Tetherin restricts productive HIV-1 cell-to-cell transmission. *PLoS Pathog.* 2010 Jun;6(6).
24. Kuhl BD, Sloan RD, Donahue DA, Bar-Magen T, Liang C, Wainberg MA. Tetherin restricts direct cell-to-cell infection of HIV-1. *Retrovirology.* 2010 Dec 24;7.
25. Zhang J, Liang C. BST-2 Diminishes HIV-1 Infectivity. *J Virol.* 2010 Dec;84(23):12336–43.
26. Pham TNQ, Lukhele S, Dallaire F, Perron G, Cohen ÉA. Enhancing Virion Tethering by BST2 Sensitizes Productively and Latently HIV-infected T cells to ADCC Mediated by Broadly Neutralizing Antibodies. *Sci Rep.* 2016 Nov 17;6.
27. Richard J, Prévost J, von Bredow B, Ding S, Brassard N, Medjahed H, et al. BST-2 Expression Modulates Small CD4-Mimetic Sensitization of HIV-1-Infected Cells to Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI>
28. Galão RP, Le Tortorec A, Pickering S, Kueck T, Neil SJD. Innate sensing of HIV-1 assembly by tetherin induces NF κ B-dependent proinflammatory responses. *Cell Host Microbe.* 2012 Nov 15;12(5):633–44.

29. Berry KN, Kober DL, Su A, Brett TJ. Limiting Respiratory Viral Infection by Targeting Antiviral and Immunological Functions of BST-2/Tetherin: Knowledge and Gaps. *BioEssays*. 2018 Oct 1;40(10).
30. Li SX, Barrett BS, Guo K, Kassiotis G, Hasenkrug KJ, Dittmer U, et al. Tetherin/BST-2 promotes dendritic cell activation and function during acute retrovirus infection. *Sci Rep*. 2016 Feb 5;6.
31. Evans DT, Serra-Moreno R, Singh RK, Guatelli JC. BST-2/tetherin: A new component of the innate immune response to enveloped viruses. Vol. 18, *Trends in Microbiology*. 2010. p. 388–96.
32. Zhao Y, Zhao K, Wang S, Du J. Multi-functional BST2/tetherin against HIV-1, other viruses and LINE-1. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Sep 13;12.
33. Tokarev A, Suarez M, Kwan W, Fitzpatrick K, Singh R, Guatelli J. Stimulation of NF- κ B Activity by the HIV Restriction Factor BST2. *J Virol*. 2013 Feb 15;87(4):2046–57.