

**PGP Medical Journal 2018; 1 (1):20-25**  
**ISSN: 2622-5239**

## **EKSPRESI DAN FUNGSI *FRACTALKINE* PADA RESPON NYERI**

**(Expression and Fractalkine Function in Pain Response)**

**David Pakaya<sup>1</sup>, Arlita Leniseptaria Antari<sup>2</sup>**

1 Departemen Histologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Tadulako, Palu

2 Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

### **Article Info:**

**Received: 29 Juni 2018**

**in revised form: 12 Juli 2018**

**Accepted: 15 Juli 2018**

### **Corresponding Author:**

**David Pakaya**

**Fakultas Kedokteran,**

**Universitas Tadulako**

**Palu, 94118**

**Indonesia**

**Mobile: +6281356377422**

**Email:**

**davidpakaya@ymail.com**

### **ABSTRACT**

The tissue injury will trigger an inflammatory response and modulates pain stimulation. Pain begins from the activation of surface receptors in the immune cells and produce the inflammatory mediators as well as cytokine and chemokine molecules. Fractalkine or CX3CL1 is an expressed chemokine in neurons that play a role in protecting the nerves by increasing bone marrow derivatives to increase the blood flow to the injured nerve site, and subsequently bind to the CX3CR1 receptors to make migration from activated microglia to injured tissue. It functionos as an IL-1 $\beta$  mediator and phosphorylates p38 MAPK for an inflammatory process that develops into pain.

**Keywords:** fractalkine, inflammation, receptor, pain

## ABSTRAK

Cedera pada jaringan merangsang munculnya respon inflamasi dan memodulasi rangsangan nyeri. Aktivasi reseptor di permukaan sel sistem imun menghasilkan mediator-mediator inflamasi maupun molekul-molekul sinyal sitokin dan kemokin. *Fractalkine* atau CX3CL1 merupakan suatu kemokin yang terekspresi pada neuron. *Fractalkine* berperan dalam perlindungan saraf dengan meningkatkan derivat sumsum tulang untuk meningkatkan aliran darah ke saraf yang mengalami cedera. Yang selanjutnya akan berikatan dengan reseptor CX3CR1 sehingga terjadi migrasi dari mikroglia yang teraktivasi ke jaringan yang mengalami cedera. Fungsinya sebagai mediator IL-1 $\beta$  dan memfosforilasi p38 MAPK untuk proses inflamasi yang berkembang menjadi nyeri.

Kata Kunci: *fractalkine*, inflamasi, resepto, nyeri

### Pendahuluan

Reaksi inflamasi merupakan suatu jalur patologis utama pada beberapa penyakit termasuk cedera dan munculnya nyeri akut sampai kronis. Adanya cedera pada jaringan dan saraf merangsang munculnya respon imun/inflamasi. Salah satu dari lima tanda cardinal inflamasi adalah nyeri (dolor) yang pada awalnya melindungi dan bermanfaat untuk penyembuhan. Namun, dalam kondisi tertentu, rasa nyeri akan menetap menjadi kronis bahkan setelah lokasi cedera mengalami perbaikan. Meskipun nyeri diproses dalam sistem saraf, sistem kekebalan tubuh, astrosit dan mikroglia juga berkontribusi terhadap hipersensitivitasnya.<sup>1-3</sup>

Sebuah konsep yang muncul adalah bahwa sel-sel imun, glia dan neuron membentuk jaringan terintegrasi untuk memulai aktivasi

dari respon imun dan memodulasi rangsangan nyeri. Respon imun muncul diawali oleh stimulasi sel imun oleh patogen, antigen dan sitokin. Terbentuknya stimulus ini akan memicu respon melalui reseptor seluler. Respon imun sangat kompleks karena melibatkan berbagai tipe sel seperti makrofag, sel *natural killer* dan sel dendrit pada sistem imun bawaan dan Limfosit T dan Limfosit B pada sistem imun yang didapat.<sup>1-3</sup>

Aktivasi reseptor di permukaan sel sistem imun seperti makrofag dan sel dendritik menghasilkan mediator-mediator inflamasi maupun molekul-molekul sinyal sitokin dan kemokin. *Fractalkine* atau CX3CL1 sebagai suatu kemokin yang terekspresi pada neuron, berperan dalam patofisiologi nyeri. Pelepasan *fractalkine* pada neuron dan endotel ini selanjutnya akan berikatan

dengan reseptor CX3CR1 yang memiliki fungsi sebagai kemoatraktan dan proses migrasi dari mikroglia yang teraktivasi sehingga berperan dalam munculnya nyeri akibat cedera.<sup>4</sup>

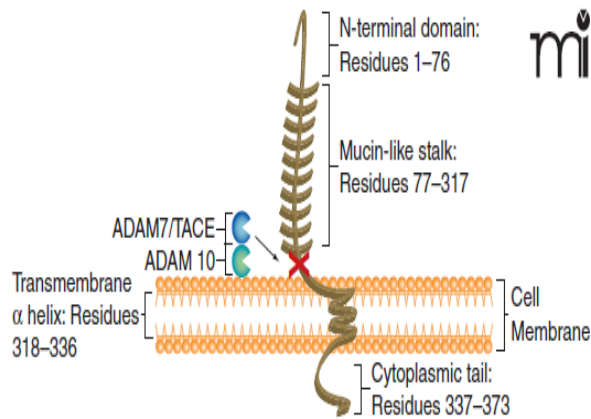
Dalam makalah ini akan dibahas mengenai ekspresi dan peranan kemokin *fractalkine* dan reseptornya terhadap respon nyeri.

### **Kemokin**

Kemokin adalah polipeptida yang memediasi komunikasi seluler dan terutama bekerja sebagai kemoatraktan dan aktivator untuk leukosit pada proses inflamasi dan respon imun. Komunikasi antara sel merupakan aspek penting dari fungsi otak dalam kesehatan maupun patogenesis penyakit.<sup>2</sup> Selain itu, kemokin yang terlibat dalam merancang berbagai fungsi sel penting termasuk diferensiasi dan migrasinya sel. Kemokin juga menginduksi pelepasan granula sel-sel inflamasi seperti basofil dan eosinofil. Proses kemotaktik sel inflamasi oleh kemokin dimediasi oleh reseptor spesifik kemokin.<sup>5,6</sup>

Kemokin dapat dibedakan menjadi 4 kelas menurut susunan residu sistein (C) yang tersimpan. (1) Kemokin CXC memiliki satu residu asam amino yang memisahkan dua

residu pertama sistein yang tersimpan, kemokin CXC cenderung merekrut neutrofil. (2) Kemokin CC memiliki dua residu pertama sistein yang tersimpan (misalnya *monocyte chemoattractant protein-1*) umumnya merekrut monosit/makrofag, eosinofil, basofil dan limfosit. (3) Kemokin C tidak mengandung dua dari empat sistein yang tersimpan, kemokin ini spesifik untuk limfosit. (4) Kemokin CX3C, memiliki tiga asam amino antara dua sistein. Satu-satunya CX3C kemokin adalah *fractalkine* (CX3CL1) berfungsi sebagai kemoatraktan dan sebagai molekul adhesi. Berdasarkan bentuk, kemokin dibagi menjadi dua yaitu: bentuk protein yang terikat pada permukaan endotel dan bentuk larut yang berasal dari proteolisis protein yang terikat pada membran. Bentuk terikat pada permukaan sel ini dapat meningkatkan daya adhesi limfosit dan monosit, sedangkan bentuk yang larut merupakan kemoatraktan untuk sel-sel yang sama.<sup>1,5-7</sup> Berikut adalah struktur *fractalkine* pada gambar 1.

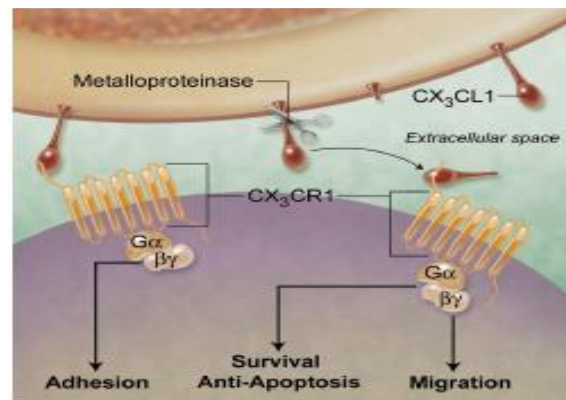


**Gambar 1.** Struktur *fractalkine*. Sebuah kemokin yang terikat membran *fractalkine/CX3CL1* terdiri dari domain N-terminal ekstraseluler, tangkai musin, transmembran  $\alpha$  heliks, dan ekor sitoplasma pendek). Terikat membran *fractalkine/CX3CL1* adalah proteolitik dibelah oleh ADAM 10 dan ADAM 17/TACE untuk menghasilkan *fractalkine/CX3CL1* dalam bentuk larut. Bentuk larut memiliki aktivitas kemoatraktan untuk monosit dan sel T.<sup>1</sup>

### Ekspresi *fractalkine*

*Fractalkine* dilambangkan dengan *Chemokine* (CX3C motif) *ligand* (CX3CL1) merupakan satu kemokin yang terutama diekspresikan oleh neuron, astrosit dan sel-sel neuroglial lainnya, dalam sistem saraf.<sup>3,5,6</sup> *Fractalkine* diproduksi sebagai protein yang panjang, dengan 373 asam amino pada manusia yang berisi beberapa domain termasuk CX3C. Memiliki struktur polipeptida yang berbeda dengan kemokin lain. Perbedaan ini terletak pada jarak dari karakteristik sistein n-terminal; ada tiga asam amino yang memisahkan sepasang sistein dalam CX3CL1.<sup>6</sup>

*Fractalkine* ini disintesis sebagai satu-satunya molekul anggota dari CX3C yang aktifitasnya dimediasi melalui pengikatan pada reseptor yang terkait protein G. Reseptornya merupakan *G protein-coupled receptor* yang mengandung domain transmembran 7 yang ditemukan pada permukaan leukosit yang dapat menginduksi migrasi sel sepanjang gradien *chemoattractant* seperti tampak pada Gambar 2.<sup>3-5</sup>



**Gambar 2.** *Fractalkine* pada membran memungkinkan penangkapan integrin dan menyebabkan adhesi yang kuat dengan leukosit melalui protein G yang memiliki reseptor CX3CR1.<sup>9</sup>

Gambar 2 memperlihatkan interaksi *fractalkine* dengan Protein G yang digabungkan ke akhir C-terminal dari reseptor kemokin untuk memungkinkan sinyal intraseluler setelah aktivasi reseptor, Sedangkan domain N-terminal dari reseptor kemokin menentukan spesifisitas pengikatan ligan. Ikatan reseptor CX3CR1 yang

mengikat kemokin CX3C tunggal (CX3CL1), mampu untuk merekrut leukosit melalui endotel dari pembuluh darah. *Fractalkine* terikat dengan membran pada tangkai kemokin tersebut, dan dipresentasikan pada musin yang dapat menangkap leukosit yang beredar. Pada dasar tangkai kemokin tersebut terdapat metaloproteinase yang berfungsi untuk memotong *fractalkine* yang telah berikatan dengan reseptornya.<sup>8,9</sup>

Membran terikat oleh *fractalkine* diinduksi paling banyak di sel endotel oleh beberapa sitokin proinflamasi. Pengikatan ini akan merangsang integrin adhesi CD16 + CX3CR1 + monosit dan limfosit CD8 + CX3CR1 + sel T sitotoksik. Ekspresi CX3CL1 pada endotelium yang mengalami peradangan muncul oleh karena adanya penarikan sel NK dan sel T sitotoksik, mengakibatkan sel endotel disekitar menjadi lisis. Kemokin CX3CL1 ini berperan dalam migrasi leukosit ke parenkim otak saat terjadi reaksi inflamasi.<sup>4,6,9</sup>

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa ekspresi CX3CR1 di otak dibatasi pada microglia.<sup>6,9</sup> Ekspresi CX3CR1 di usus ditemukan terbatas pada makrofag lamina propria dan ekspresi CX3CR1 dalam darah

sebagian besar terbatas pada monosit. CX3CR1 selanjutnya diekspresikan oleh makrofag/sel dendritik precursor dan berbagai sel dendritik (DC) progenitor.<sup>2</sup>

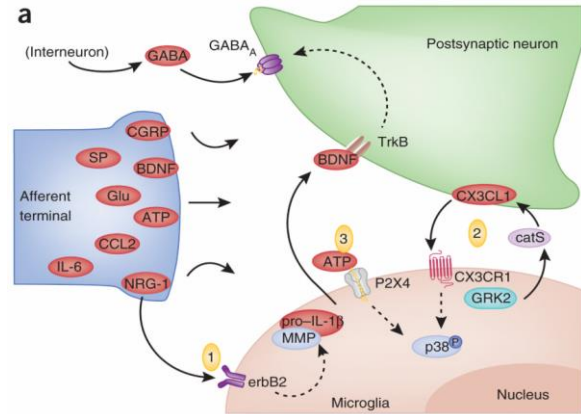
### **Fungsi *fractalkine* pada respon nyeri**

Sel imun dan glia saling berinteraksi dengan neuron untuk mengubah sensitivitas rasa nyeri dan untuk memediasi transisi dari nyeri akut menjadi kronis. Sel-sel imun tidak hanya memberi kontribusi bagi perlindungan kekebalan tetapi juga mensensitisasi nosiseptor perifer. Melalui sintesis dan pelepasan mediator inflamasi dan interaksi dengan neurotransmitter dan reseptornya sel-sel imunitas, glia dan neuron membentuk jaringan terintegrasi yang mengkoordinasikan respon imun dan memodulasi jalur rangsangan nyeri.<sup>1,5</sup>

Kemokin *fractalkine* berperan dalam perlindungan saraf dengan meningkatkan derivat sumsum tulang untuk meningkatkan aliran darah ke saraf yang mengalami cedera. *Fractalkine* diregulasi dalam hippocampus tujuannya untuk mengatur neurotransmisi glutamat. *Buffer* glutamat dilepaskan ke sinaps untuk mencegah aktivasi berlebihan reseptor glutamat postsinaptik.<sup>4,10</sup> Namun, GLT-1 regulasinya menurun setelah terjadi cedera, dan

glutamateglutamine yang berada antara astrosit dan neuron diubah. Perubahan ini, menyebabkan peningkatan rangsangan *dorsal horn* dan berkontribusi dalam menimbulkan nyeri. Hal ini menunjukkan peranan kemokin dalam proses plastisitas pelindung sinaptik.<sup>1,10</sup>

Aktivasi sistem kekebalan dan sensitisasi nociceptor setelah cedera, dimulai dengan pelepasan mediator yang mengaktifkan *Toll like receptors* (TLRs) pada keratinosit dan sel mast (MC) yang dekat dengan saraf. Vasodilator juga dirilis, untuk melakukan adhesi dan migrasi sel imun termasuk sel T (T), neutrofil (N) monosit (MN), dan perekrutan makrofag (Mφ). Sel-sel ini, diaktifkan, untuk melepaskan mediator inflamasi. Target dalam hal ini terdiri dari reseptor sitokin (CytR), *G protein-coupled reseptor* (GPCR), *ligan-gated channel* (LGC) dan tirosin kinase tipe reseptor 1 (TrkA). Pada respon cedera, sel-sel imun diaktifkan, dengan sinyal aktivasi yang diteruskan ke otak melalui input saraf aferen, dan diedarkan melalui darah untuk kemudian didistribusikan ke tempat cedera.<sup>1,5</sup>



**Gambar 3.** Aktivasi glia setelah cedera saraf. Interaksi mikroglia-neuron. Setelah aktivasi, saraf aferen terminal merilis neurotransmitter, zat P, CGRP, glutamat (Glu), ATP dan BDNF, serta mediator inflamasi lainnya dan faktor pertumbuhan dan diferensiasi neuregulin-1 (NRG-1), ke sumsum tulang belakang. Tiga langkah yang ditampilkan. (1) neuron NRG-1 bekerja pada erbB2 mikroglial, yang merilis IL-1β. (2) cathepsin mikroglia S (CATS) memotong neuronal CX3CL1, yang mengikat CX3CR1 dan merangsang fosforilasi p38 MAPK di mikroglia. Jalur ini dapat dihambat oleh protein-coupled reseptor kinase 2 (GRK2). (3) ATP mengikat P2X4 dan menginduksi pelepasan BDNF dari mikroglia, yang setelah TrkB mengikat reseptor menginduksi perubahan gradien klorida anion dan GABA neuron di *dorsal horn*.<sup>4</sup>

Gambar 3 menjelaskan, di antara banyak mediator imun atau glia yang berhubungan dengan nyeri adalah IL-1β yang merupakan sitokin yang memodulasi mikroglia, astrosit dan neuron. ATP menginduksi pelepasan IL-1β dari mikroglia di sumsum tulang belakang dengan bantuan reseptor P2X7.<sup>4,10</sup> Rilis IL-1β dimediasi oleh CX3CL1 yang berada pada membran sel. Adanya stimulasi aferen primer lisosom sistein protease cathepsin S (metalloproteinase) yang dilepaskan dari mikroglia dan memotong CX3CL1, yang terletak pada permukaan

dorsal neuron. CX3CL1 pada gilirannya mengaktifkan reseptor CX3CR1 pada mikroglia, yang menyebabkan fosforilasi p38 MAPK di mikroglia, dengan bantuan ATP yang diinduksi dari IL-1 $\beta$ . Setelah cedera saraf, IL-1 $\beta$  diregulasi di mikroglia, dan reseptor IL-1 $\beta$ R diregulasi secara selektif pada astrosit di sumsum tulang belakang. Sitokin IL-1 $\beta$  mengarah pada aktivasi *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- $\kappa$ B) dan peningkatan regulasi sitokin-sitokin proinflamasi lain dalam astrosit untuk pengembangan nyeri neuropatik.<sup>1,4,5</sup>

*Fractalkine* terlibat dalam patofisiologi nyeri akibat cedera, yang ditunjukkan dengan peningkatan ekspresinya di neuron dan dalam beberapa sel endotel yang cedera. Selanjutnya *fractalkine* akan berikatan dengan reseptor CX3CR1 sehingga terjadi migrasi dari mikroglia yang teraktivasi ke jaringan yang mengalami cedera. Menariknya, ekspresi reseptor CX3CR1, diamati pada mikroglia/makrofag, menunjukkan aktivitas *fractalkine* yang terlibat ini hanya dalam neuron-mikroglia.<sup>4,9</sup>

## Penutup

Interaksi antara sistem imun tubuh dan sistem saraf sangat penting dalam respon nyeri setelah terjadi cedera dengan

inflamasi. Sintesis dan pelepasan mediator inflamasi dengan neurotransmitter dan reseptor bertindak sebagai nociceptors, untuk meningkatkan kekuatan sinaptik dan mengubah sensitivitas nyeri. CX3CL1 atau *fractalkine*, merupakan salah satu mediator yang dirilis sistem imun tubuh setelah pengaktifan glia. Perannya adalah memediasi IL-1 $\beta$  dan memfosforilasi p38 MAPK untuk proses inflamasi yang berkembang menjadi nyeri.

## Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada ibu Muhammad Ghufron, Bagian Histologi dan Biologi Sel FK UGM atas diskusi dan sarannya.

## Daftar Pustaka

1. Amantea, D. Nappi, G. Bernardi, G. Bagetta, G. and Corasaniti, M.T. 2009. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS Journal* 276 (2009) 13–26.
2. Harry, G.J. 2013. Microglia During Development and Aging. *Pharmacol Ther.* September; 139(3): 313–326.
3. Huang, Z. Li, D. Liu, C. Cui, Y. Zhu, H.Q. Zhang, W. Li, Y. Xin, W.J. 2014. CX3CL1-mediated macrophage activation contributed to paclitaxel-induced DRG neuronal apoptosis and painful peripheral neuropathy. *Brain, Behavior, and Immunity* 40; 155–165.



4. Kim, K.W. Eberhard, A.V. Zigmond, E. Farache, J. Shezen, E. Shakhar, G. Ludwig, A. Lira, S.A. dan Jung, S. 2011. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *BLOOD*. 118: e156-e167.
5. Jones, B.A. Beamer, M. and Ahmed.S. 2010. Fractalkine/CX3CL1: A Potential New Target for Inflammatory Diseases. *Molecular interventions*. 10.5:263-70.
6. Lv, C.Y. Tao, Z. Wei, C. Xin, D. Y. Jian, H.Y. Yi, F.Z. 2014. Preliminary study correlating CX3CL1/CX3CR1 expression with gastric carcinoma and gastric carcinoma perineural invasion *World J Gastroenterol* 2014 April 21; 20(15): 4428-4432.
7. Ren, K. dan Dubner, R. 2010. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*; 16(11): 1267–1276.
9. Sheridan, G.K. Wdowicz, A. Pickering, M. Watters, O. Halley, P. O’Sullivan, N.C. Mooney, C. O’Connell, D.J. O’Connor, J.J. and Murphy K.J. 2014. CX3CL1 is upregulated in the rat hippocampus during memory-associated synaptic plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience* Volume 8: 233.
10. White, G.E. McNeill, E. Channon, K.M. Greaves, D.R. 2014. Fractalkine Promotes Human Monocyte Survival via a Reduction in Oxidative Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 34:2554-2562.
11. White, G.E. and Greaves, D.R. 2009. Fractalkine; one chemokine, many functions. *Blood*; 113:4.