

Peran *Sonic Hedgehog* pada Aktivitas Microglia

Arief Budi Yulianti

D86.0.046/0409076001



Bagian Biologi Medik dan Histologi,
Fakultas Kedokteran, Unisba

2015

1. Latar Belakang.

Embriogenesis adalah proses pembentukan dan perkembangan embrio. Proses ini dimulai dari fertilisasi, yaitu saat ovum dibuahi spermatozoa sehingga terbentuk zigot. Segera setelah zigot terbentuk diikuti dengan proses pembelahan sel, dan dilanjutkan dengan proses diferensiasi.

Proses pembelahan sel, pada zigot adalah proses pembelahan mitosis, dari satu sel, menjadi 2, 4, 8, 16, yang disebut morula. Pada proses perkembangan morula menjadi blastula, sudah terlihat adanya perubahan bentuk sel. proses ini dilanjutkan dengan terjadinya gastrula, dimana sudah terjadi diferensiasi sel menjadi *inner cell mass* atau embryoblast dan *outer cell mass* atau trophoblast. proses selanjutnya adalah organogenesis dan histogenesis, sehingga terbentuk organisme yang baru (Sadler,2004).

Pada masa perkembangan embrio, terjadi pertumbuhan dan perkembangan sel dengan sangat cepat. Salah satu sistem pengaturan pada masa perkembangan embrio adalah *hedgehog (Hh) signaling pathway*, sehingga zigot ini akan berkembang menjadi organisme yang sehat tidak cacat. *Sonic hedgehog* adalah salah satu protein regulasi pada manusia, yang mengatur perkembangan otak, skeleton, otot, gastrointerstinal, paru-paru. Dewasa ini, protein hedgehog banyak dipelajari pada regulasi *stem cell* yang berasal dari sel-sel dewasa, terutama perannya dalam regenerasi jaringan dewasa.

Ontogenesis microglia masih menjadi perdebatan, dan penelitian tentang neuroectodermic menjadi sangat membantu, tetapi secara luas sudah dapat diterima, bahwa microglia berasal dari jaringan mesodermal hematopoietic. Prekursor hematopoietic ini dapat berasal dari makrofag, sirkulasi monosit dan spesifik hematopoietic. Invasi prekursor microglia pada sistem syaraf pusat yang belum matang, melalui tiga jalur, yaitu network parenkimal vaskular, meningen dan cerebral ventrikel. Ini terjadi pada masa embrio akhir dan perioda awal postnatal (Cuadros, dkk, 1998; Navascues, dkk, 2000; Dalmau, 2003.).

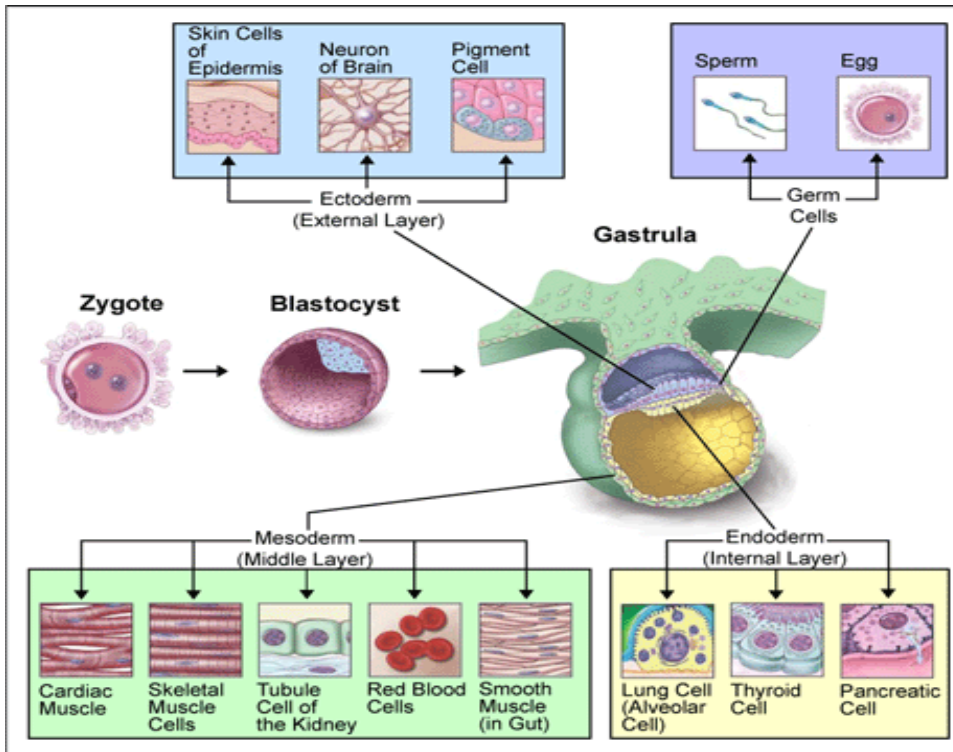
Peran protein *sonic hedgehog* pada perkembangan otak, sudah banyak dibahas (Miao, dkk, 1997; Dutton, dkk, 1999; Rowitch, dkk, 1999; Joshua, dkk, 2002; Ishibashi, dkk, 2002; Bezhard, dkk, 2003) tetapi bagaimana perannya pada pembentukan microglia, masih belum

banyak diketahui. Dalam paper ini, akan dibahas regulasi aktivitas microglia dan bagaimana peran regulasi *sonic hedgehog* dalam aktivasi microglia.

2. Sonic Hedgehog (SHH)

Sonic hedgehog (SHH) merupakan *ligand* pada *vertebrate pathway*. SHH *signaling* adalah *translated* dengan 45 kDa prekursor, dan *autocatalytic* yang menghasilkan 20 kDa N-terminal *signaling domain* dan 25 kDa C-terminal *domain*. Selama pembelahan sel, molekul kolesterol ditambahkan pada ujung karboksil dari domain N terminal, ini melibatkan mengangkutan, sekresi, interaksi reseptor dari *ligand*.

Selama perkembangan (Gambar 1), SHH sangat penting terutama dalam membentuk pola jaringan, membantu proses diferensiasi dan menstimulasi perbanyakan sel. *Pleiotrophic* mempengaruhi SHH menghasilkan bentuk yang menggambarkan kemampuan SHH meningkatkan respon fungsinya. Karakteristik perkembangan *neural tube*, dimana perbedaan progenitor, menjadi berdiferensiasi kedalam beberapa perbedaan tipe sel, dan sebagai respon dari gradien SHH, tetapi spektrum aktivitas SHH tergantung pada interaksi modulasi, seperti pada cAMP, modulator yang lain, seperti perubahan respon selular.



Gambar 1 : Diagram perkembangan mamalia.

3. Microglia.

Microglia berasal dari neuroepithelia atau neuroectodermial, tetapi juga ada yang berpendapat, bahwa microglia berasal dari mesodermal yang menginvasi parenkim otak. Proses ini melibatkan populasi microglia selama perkembangan sistem syaraf, prekursor microglia mempunyai beberapa langkah untuk menjadi microglia dan berada di sistem syaraf pusat, pertama adalah masuknya prekursor microglia dari luar ke dalam sistem syaraf pusat, kedua, penyebaran microglia dan ketiga berdiferensiasi menjadi microglia (Navascues, 1999).

Kapan dan bagaimana prekursor microglia masuk ke dalam sistem syaraf pusat ? Pada embrio ayam, microglia ditemukan dalam jumlah banyak terjadi pada pertengahan waktu inkubasi, sedangkan pada kelompok rodentia terjadi pada hari akhir masa embrionik dan awal masa neonates. Cara masuk prekursor microglia melalui tiga jalur, yaitu melalui meninges, kemudian masuk melalui permukaan pial, melalui ventrikel, kemudian masuk

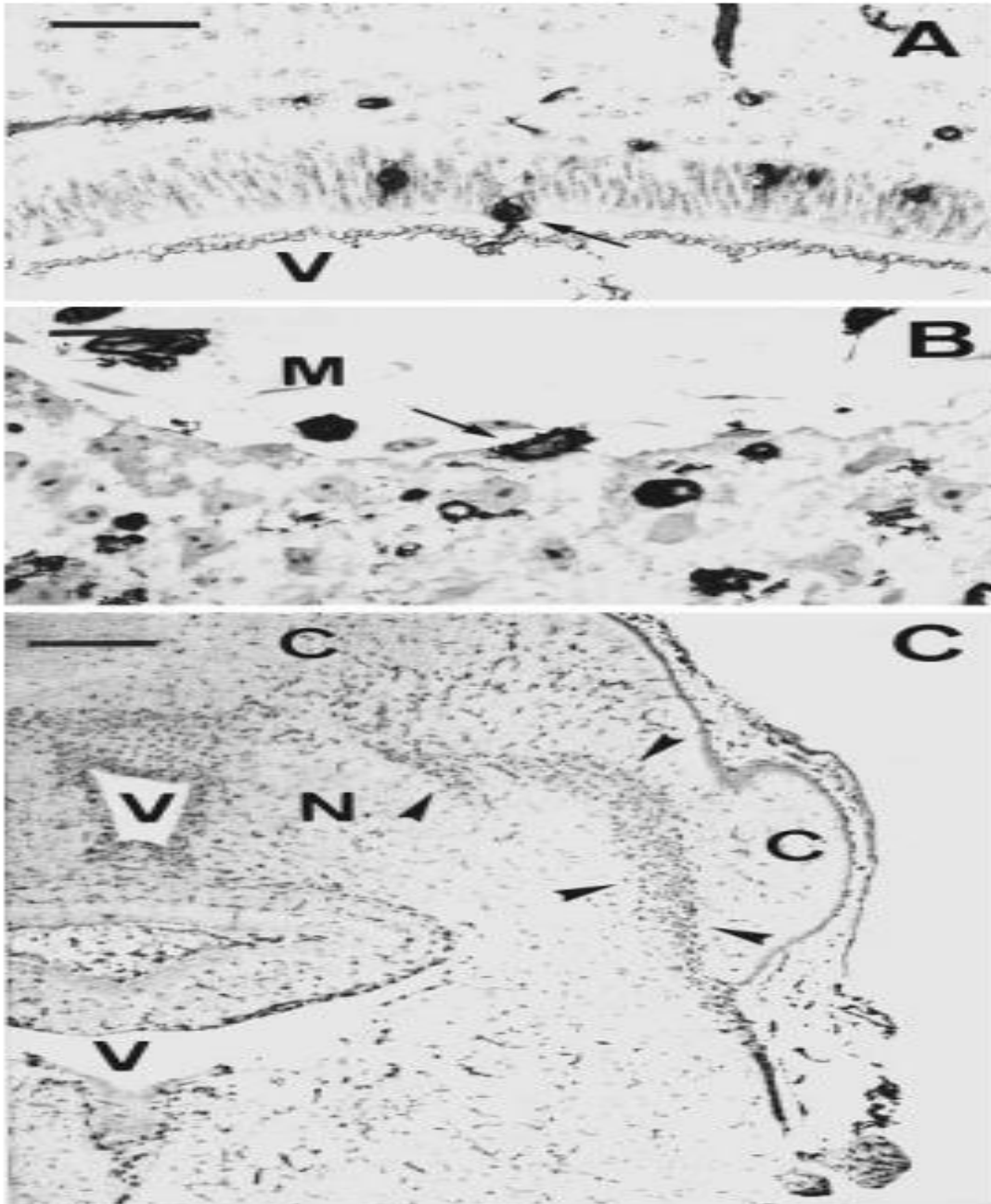
melalui lapisan ventricular (Gambar 2) atau melalui aliran darah kemudian masuk melalui dinding endotel (Cuadros, dkk, 1998; Navascues, dkk, 2000), setelah itu prekursor microglia mengalami proses migrasi secara tangensial bila terdapat NCAM (*Neuronal Cell Adhesive Molecule*), *polysialic acid*, tetapi akan radial bila tidak terdapat molekul ini, kemudian dilanjutkan dengan proses proliferasi (Cuadros, dkk, 1998).

Microglia adalah makrofag, yaitu monosit, yang berada di jaringan dan berperan saat terjadi infeksi dan sel injury pada sistem syaraf pusat. Setelah terjadi *ischemia* atau *brain injury*, maka microglia akan memfagositosis selular debris. Selama infeksi bakteri atau virus microglia akan merekrut leukosit dengan mengekspresikan MHC (major histocompatibility complex) tipe 2, bila terjadi infeksi parasit, maka microglia akan merekrut *T-cell immune respond*. Sisi negatif dari microglia adalah aktivitasnya mensekresi *cytokines*, ROS (Reactive oxygen Species), NO (nitrogen oxidative) dan prostaglandin, menyebabkan kerusakan sel neuron. (Mitrasinovic, dkk, 2005).

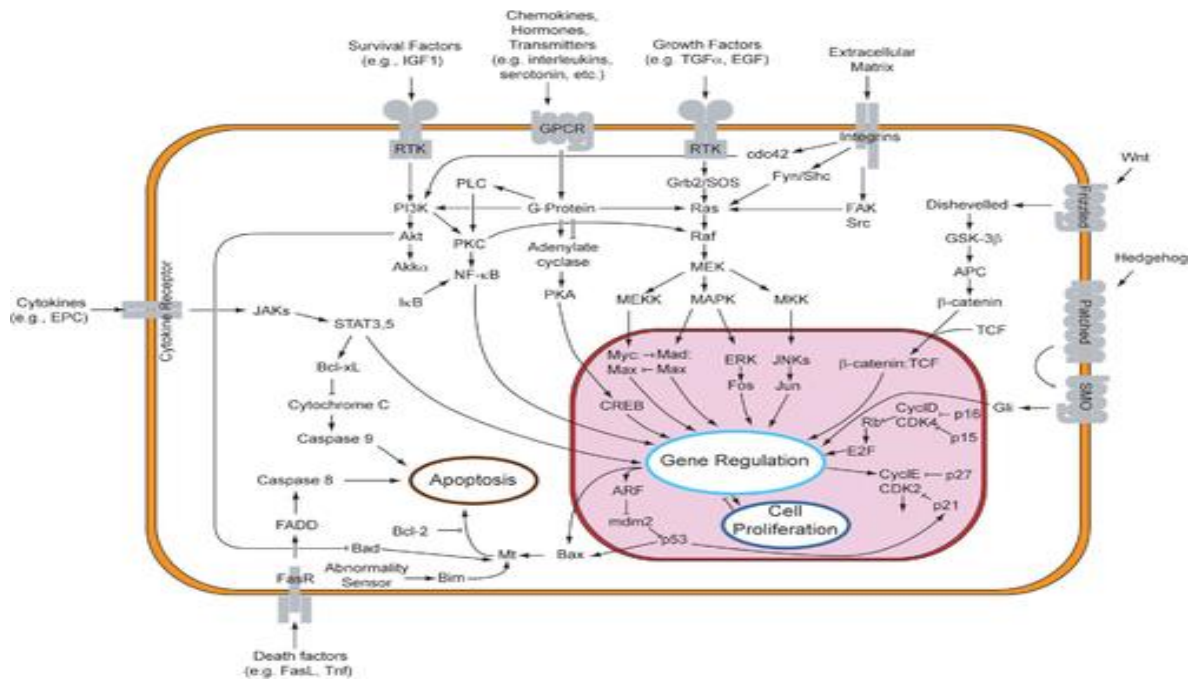
4. Sistem Regulasi Aktivitas Microglia.

Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) adalah hematopoietic cytokines yang berada di otak. M-CSF menginduksi proliferasi microglia dan mengaktifasi sekresi cytokines. M-CSF adalah *growth factor* yang spesifik dikenal oleh reseptor protooncogene, c-fms. Signal transduksi dari M-CSF dimulai dari aktivasi reseptor tyrosine kinase, yang menyebabkan terjadi autofosforilasi pada beberapa residu tyrosine (Valledor, dkk, 1999). M-CSF juga menginduksi diacylglycerol (DAG) dan mengaktifkan Protein Kinase C (PKC). M-CSF mentriger aktivasi dari raf-1/MEK/ERK, yang merupakan *macrophage pathway*. Raf-1 adalah serine/threonine protein kinase yang mengaktifkan threonine/tyrosine protein kinase (MEK-1), yang mengaktifkan *extracellular signal-regulated protein kinase -1* (ERK-1) dan ERK-2, yang merupakan *proline-directed serine/threonine protein kinase*, yang diketahui sebagai p44 dan p42, merupakan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK).

Sonic Hedgehog signaling pathway, merupakan *signal transduction* yang berperan dalam proses regulasi metabolisme (Gambar3).



Gambar 2 : Prekursor microglia diberi label dengan antibody QH1, memperlihatkan adanya pengelompokan prekursor microglia di daerah ventrikel dan parenkim, setelah diinkubasi selama 11 hari. Gambar ini menandakan bahwa prekursor microglia masuk melalui ventrikel.



Gambar 3 : *Signal Transduction Pathway*. signal Hedghog dimulai dengan mengaktifkan *protein membrane Patched* (PTCH)

Dari gambar 3 terlihat bahwa *sonic hedgehog* yang berperan sebagai *ligand* dan mengaktifkan *protein membrane Patched* (PTCH), sehingga terjadi transkripsi melalui jalur *Smoothened* (SMO), yaitu *membrane spanning receptor*, dan M-SCF melakukan transkripsi dengan mengaktifkan jalur Raf-1, protein kinase, sedangkan cytokines akan mengaktifkan *cascade apoptosis*.

5. Penutup.

Peran *sonic hedgehog* sebagai *ligand* yang akan mengaktifkan transkripsi melalui jalur SMO, sedangkan aktivitas microglia dapat melalui jalur cytokine atau dari M-SCF, dengan kata lain *sonic hedgehog* tidak secara langsung mengaktifkan microglia, walaupun peran dalam perkembangan otak sudah banyak diketahui. Peran *sonic hedgehog* terhadap aktivitas microglia perlu diteliti lebih lanjut.

6. Daftar Pustaka.

1. Cuadros, M.A; Navascues , J. (1998). The Origin and Differentiation of Microglia Cell during Development. Progress in Neurobiology, Vol:56: 173-189
2. Dalmau, I; Miguelvela, J; Gonzalet, B; Finsen , B; Castellano, B. (2003). Dynamics of Microglia in the Developing Rat Brain The Journal of Comparative Neurology 458: 144-157
3. Dutton, R; Yamada, T; Turnley, A; Bartlett P.F; Murphy, M.(1999). Sonic Hedgehog Promotes Neuronal Differentiation of Murine Spinal Cord Precursors and Collaborates with Neurotrophin 3 to Induce Islet-1. The Journal of Neuroscience, 19(7):2601–2608.
4. Ishibashi, M and. McMahon, A.P.(2002) A Sonic Hedgehog-Dependent Signaling Relay Regulates Growth of Diencephalic and Mesencephalic Primordia in the Early Mouse Embryo. Development 129, 4807-4819
5. Miao,N; Wang,M;Ott, J.A; D’Alessandro, J.S. Woolf, T.M. ;Bumcrot,D.V; Mahanthappa, N.M,and Pang, K (1997) Sonic Hedgehog Promotes the Survival of Specific CNS Neuron Populations and Protects These Cells from Toxic Insult In Vitro. The Journal of Neuroscience, 17(15):5891–5899.
6. Mitrasinovic, O,M; Grattan, A; Robinson.C.C; Lapustea, N.B; Poon, C; Ryan, H; Phong, C; Murphy, G.M. (2005). Microglia Overexpressing the Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor are Neuroprotective in a Microglia-Hippocampal Organotypic Cocultured System. The Journal Neuroscience 25(17) : 4442- 4451.
7. Navascues, J; Calvente, R; Teva,J.L.M; Cuadros,M.A.(2000) Entry, Dispersion and Differentiation of Microglia in the Developing Central Nervous System. An Acad.Bras.Ci, 72(1): 91-102.
8. Rowitch, D.H; Jacques, B.S; Lee, S.M.K; Flax, J; Snyder, E.Y; 2 and McMahon, A.P. (1999).Sonic hedgehog Regulates Proliferation and Inhibits Differentiation of CNS Precursor Cells. The Journal of Neuroscience, 19(20):8954–8965

9. Sadler, T.W. (2004). Langman's Medical embryology.9th .Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins
10. Valledor, A.F; Xaus, J; Marques, L; Celada, A. (1999). Macrophage Colony-Stimulating Factor Induce the expression of Mitogen-activated Protein Kinase Phosphatase-1 through a Protein Kinase C-Dependent Pathway. The journal of Immunology (163): 2452- 2462