

MEMAHAMI INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 β) SEBAGAI SITOKIN PRO-INFLAMASI

Andi Ita Maghfirah¹, Tenri Esa², Uleng Bahrun²

¹Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Alkhairaat, Palu, 94222 Indonesia.

²Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar 90245, Indonesia.

*Corresponding author: Telp: +6282311409989, email:itamaghfirahbook@gmail.com

ABSTRAK

Interleukin-1 beta adalah sitokin inflamasi yang memiliki beragam fungsi fisiologis dan signifikansi patologis serta memainkan peran penting dalam kesehatan maupun penyakit. Oleh sebab itu, artikel ini menjelaskan mengenai IL-1 β , bagaimana perannya dalam proses inflamasi, dan apa aplikasi klinis terhadap sitokin ini. Artikel ini disusun dengan metode tinjauan pustaka yang diambil dari literature searching pada jurnal bereputasi seperti PubMed, Direct Open Access Journal (DOAJ), dan Nature pada tahun 2010-2023. Artikel ini menjelaskan tentang awal mula ditemukannya sitokin Interleukin-1 β (IL-1 β). Struktur dan Origin dari IL-1 β dan bagaimana proses sekresi dan pensinyalan IL-1 β . Serta aktivitas biologis dan peran IL-1 β pada proses inflamasi. Hingga aplikasi klinis dari sitokin IL-1 β ini. Interleukin-1 β merupakan molekul pensinyalan yang berperan dalam proses inflamasi. Ada beberapa obat protein rekombinan yang menargetkan pensinyalan IL-1 β telah disetujui untuk penggunaan klinis. Meskipun penghambatan IL-1 menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam beberapa patologi manusia, jalur pensinyalan IL-1 masih jauh dari sepenuhnya dipahami, dan hanya penelitian lebih lanjut di masa depan yang akan menunjukkan potensi penuhnya sebagai terapi yang berguna.

Kata Kunci: Sitokin, Pro-inflamasi, Interleukin-1 β , Memahami IL-1 β

ABSTRACT

Interleukin-1 beta is an inflammatory cytokine that has diverse physiological functions and pathological significance and plays an important role in health and disease. Therefore, this article explains IL-1 β , how it plays a role in the inflammatory process, and what the clinical applications of this cytokine are. This article was prepared using a literature review method taken from literature searching in reputable journals such as PubMed, Direct Open Access Journal (DOAJ), and Nature in 2010-2023. This article explains the initial discovery of the cytokine Interleukin-1 β (IL-1 β). Structure and Origin of IL-1 β and how IL-1 β secretion and signaling process. As well as the biological activity and role of IL-1 β in the inflammatory process. Until the clinical application of this IL-1 β cytokine. Interleukin-1 β is a signaling molecule that plays a role in the inflammatory process. There are several recombinant protein drugs that target IL-1 β signaling that have been approved for clinical use. Although IL-1 inhibition shows promising results in several human pathologies, the IL-1 signaling pathway is far from being completely understood, and only further research in the future will demonstrate its full potential as a useful therapy.

Keywords: Cytokines, Pro-inflammatory, Interleukin-1 β , Understanding IL-1 β

I. PENDAHULUAN

Interleukin-1 (IL-1) awalnya dijelaskan pada tahun 1940an sebagai protein pemicu demam yang dilepaskan oleh leukosit yang diaktifkan. Pada waktu itu disebut “*pirexin*” atau “*pyrogen endogen*”. Hal lain dijelaskan dalam hal aktivitas biologisnya, IL-1, seperti faktor pengaktif limfosit, yang meningkatkan proliferasi limfosit dan produksi limfokin sebagai mediator endogen leukosit, penginduksi beberapa komponen respon fase akut sebagai faktor sel mononuklear, yang menginduksi prostaglandin E2 (PGE2) dan sintesis kolagenase oleh sel sinovial; katabolin; faktor pengaktif osteoklas; dan hemopoietin-1. Istilah interleukin-1 menggambarkan mediator dari berbagai aktivitas biologis yang kemudian terbukti dimediasi oleh dua sitokin terkait, Interleukin-1 alpha (IL-1 α) dan Interleukin-1 beta (IL-1 β), yang sekarang diketahui berikatan dengan reseptor yang sama dan merangsang sinyal intraseluler serupa.^{1,2}

Interleukin 1 kemudian dipublikasikan pada tahun 1979 setelah studi tentang biokimia dan asal seluler tentang sitokin ini. Interleukin-1 adalah sebuah sitokin inflamasi yang dianggap memiliki beragam fungsi fisiologis dan signifikansi patologis dan memainkan peran penting dalam kesehatan dan penyakit. Studi awal ini dengan hati-hati mencirikan fungsi interleukin 1 yang masih sangat penting dibahas pada masa sekarang setelah >40 tahun kesimpulan mereka yang menggambarkan fungsi biologis utama dari sitokin IL-1 β ini. Oleh sebab itu, makalah ini menjelaskan mengenai IL-1 β , bagaimana perannya dalam proses inflamasi, dan apa aplikasi klinis terhadap sitokin ini.^{1,3}

II. ORIGIN DAN STRUKTUR IL-1 β

Family sitokin IL-1 terdiri dari 11 protein (IL-1F1 hingga IL-1F11) yang dikodekan oleh 11 gen berbeda yang berfungsi sebagai sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi. *Family* IL-1 terdiri dari 7

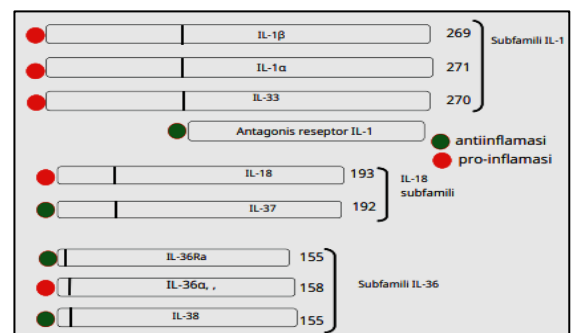
anggota dengan fungsi agonis (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , dan IL-36 γ) dan 4 anggota dengan aktivitas antagonis, termasuk IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37, dan IL-38.^{2,4}

Tabel 1, Keluarga IL-1 β , Reseptor, dan Fungsi utamanya.

Cytokine	Alternative Name	Receptor	Co-receptor	Inhibitory Ligands and Receptors	Main Function
IL-1 α	IL-1F1	IL-1R1	IL-1RAcP	IL-1RA, IL-1R2	pro-inflammatory
IL-1 β	IL-1F2	IL-1R1	IL-1RAcP	IL-1RA, IL-1R2	pro-inflammatory
IL-18	IL-1F4	IL-18R α	IL-18 β	IL-18BP	pro-inflammatory
IL-33	IL-1F11	ST2 (IL-1RL1)	IL-1RAcP	sST2	pro-inflammatory
IL-36 α	IL-1F6	IL-36R (IL-1Rrp2)	IL-1RAcP	IL-36RA	pro-inflammatory
IL-36 β	IL-1F8				
IL-36 γ	IL-1F9				
IL-37	IL-1F7	IL-18R α	SIGIRR (TIR8, IL-1R8)	unknown	anti-inflammatory
IL-38	IL-1F10	IL-36R (IL-1Rrp2)	-	unknown	anti-inflammatory
IL-1RA	IL-1F3	IL-1R1	-	NA	IL-1R antagonist
IL-36RA	IL-1F5	IL-36R	-	NA	IL-36R antagonist

Abbreviation is as follows: NA, not applicable.

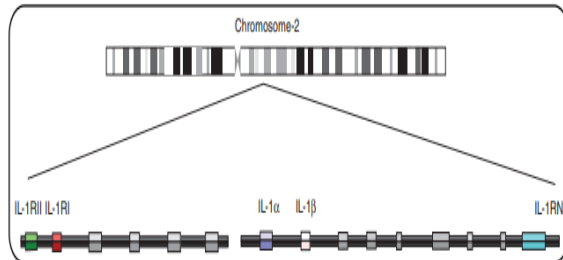
Family sitokin IL-1 memiliki 3 *subfamili* berdasarkan panjang protein prekursor dan *N-terminal pro pieces* untuk setiap prekursor. *Subfamili* IL-1 terdiri dari IL-1 α , IL-1 β , IL-33, dan memiliki potongan *pro-pieces* terpanjang, yang tersusun dari 270 asam amino. *Subfamili* IL-18 terdiri dari IL-18 dan IL-37 dan juga memiliki *pro-pieces* yang panjang yang tersusun dari 190 asam amino. *Subfamili* IL-36 yang terdiri dari IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , dan IL-38 memiliki *pro-pieces* terpendek dari 150 asam amino (Gambar 1).^{2,4}



Gambar 1. Organisasi *subfamili* IL-1.²

Gen yang mengkode IL-1 α dan IL-1 β terletak berdampingan pada kromosom 2. Meskipun tingkat homologi urutan asam aminonya rendah (27%), IL-1 α dan IL-1 β memiliki struktur tiga dimensi yang serupa, terdiri dari dari apa yang disebut lipatan trefoil yang dibentuk oleh 12 untai. Kedua

sitokin terutama diproduksi oleh monosit dan makrofag yang distimulasi, dan pada tingkat yang lebih rendah oleh beberapa jenis sel lain, termasuk neutrofil, keratinosit, sel epitel dan endotel, limfosit, sel otot



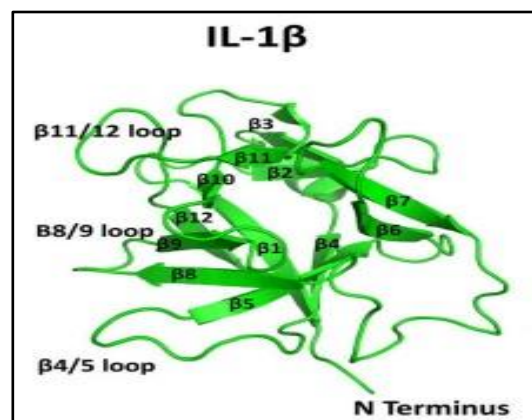
polos, dan fibroblas.^{1,5-7}

Gambar 2. Kluster gen Interleukin 1.⁷

Interleukin-1 α dan IL-1 β disintesis sebagai peptida prekursor 31 kDa (pro-IL-1 α dan pro-IL-1 β), yang dapat dibelah untuk menghasilkan 17 kDa bentuk matang (mIL-1 α dan mIL-1 β). Kedua sitokin tidak memiliki peptida pemimpin, dan karena itu disekresikan melalui jalur non-konvensional yang tidak bergantung pada retikulum endoplasma dan aparatus Golgi. Kedua protein IL-1 memiliki pola lokalisasi seluler yang berbeda dan mekanisme pematangan dan sekresi. Pro IL-1 α dapat ditemukan sebagai protein terkait membran pada permukaan beberapa jenis sel, dan tampaknya terlibat dalam pensinyalan sel ke sel parakrin. Hal ini juga dapat dibelah dengan aktivasi dari *calpain protease sistein* yang berhubungan dengan membran yang bergantung kalsium untuk menghasilkan mIL-1 α , tetapi proses ini terjadi dengan frekuensi yang relatif rendah. IL-1 α jarang terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lainnya pada manusia kecuali selama penyakit yang berat, dalam hal ini mungkin dilepaskan dari sel-sel yang sekarat. Menariknya, pro-IL-1 α juga memberikan aktivitas intraseluler yang tidak bergantung pada pengikatan dengan reseptor permukaan sel. Bagian 16 kDa N-terminal dari pro-IL-1 α berisi *nuclear localization sequence* (NLS), dan translokasi nuklir dari pro-IL-1 α atau pro-peptida N-terminal yang dibelah diperlukan untuk efek intraseluler

ini.^{1,5,6}

Struktur resolusi tinggi dari sitokin IL-1 α , IL-1 β , Interleukin-1 *Receptor antagonist* (IL-1Ra), IL-33, IL-36 γ , IL-18, IL-37, dan IL-38 telah ditentukan oleh kristalografi sinar-x atau keadaan larutan *nuclear magnetic resonance* (NMR). Semua sitokin ini memiliki konformasi β -trefoil yang terkonservasi dan inti hidrofobik pusat yang terdiri dari 12 lembar, enam diantaranya (β 1, 4, 5, 8, 9, dan 12) membentuk *-barrel* anti paralel. β -trefoil terdiri dari 6-hairpins dan, menggunakan struktur IL-1 β sebagai contoh, penamaan-sheet dimulai secara berurutan dari N-terminus untuk semua sitokin keluarga IL-1. Sementara motif struktural ini dilestarikan di antara sitokin yang identitas urutannya rendah, bahkan untuk anggota yang mengikat reseptor primer yang sama. Sitokin ini berfungsi pada tingkat *picomolar* untuk efek hilir karena afinitas yang melekat untuk reseptor utama mereka.^{2,4,8}



Gambar 3. Representasi struktur sitokin interleukin-1 β .⁴

IL-1 adalah sitokin inflamasi yang sangat poten yang terlibat dalam berbagai respons imunologis, yang mencakup imunitas bawaan dan adaptif. Dari sitokin yang mengikat reseptor utama IL-1RI, ada dua molekul yang sama namun berbeda, yakni IL-1 α dan IL-1 β , yang dikodekan oleh gen yang berbeda. Gen prekursor IL-1 α diekspresikan secara konstitutif dalam sel, termasuk ginjal, hati, paru-paru, sel endotel, astrosit, dan epitel saluran pencernaan.

Tidak seperti IL-1 β , IL1 α sudah aktif dalam bentuk prekursor utamanya dan bertindak sebagai alarmin dengan memunculkan kaskade pensinyalan melalui IL-1RI. Struktur kristal IL-1 α telah ditentukan pada resolusi 2,7 Å. Mirip dengan sitokin lain dalam keluarga IL-1, IL-1 α terdiri dari 12 - untai dalam arsitektur -trefoil.^{2,4,8}

Interleukin-1 β diekspresikan dalam jumlah jenis sel yang lebih terbatas dan harus diproses dari bentuk prekursornya untuk menjadi agonis aktif dalam pensinyalan IL-1. Interleukin-1 β ditranskripsi oleh monosit, makrofag, dan sel dendritik setelah aktivasi *Toll like receptor* (TLR) oleh pola molekul terkait patogen (PAMPs) atau pensinyalan sitokin. Interleukin-1 β juga ditranskripsi dengan sendirinya dalam bentuk induksi *auto-inflamasi*. Prekursor IL-1 β yang tidak aktif perlu diproses oleh pembelahan caspase-1, yang pada gilirannya membutuhkan aktivasi oleh *damage associated molecular patterns* (DAMPs). Sementara IL-1 β dan IL-1 α aktif memiliki identitas urutan hanya 25%, struktur keseluruhannya sangat mirip dengan akar deviasi kuadrat rata-rata keseluruhan (RMSD) 1,54 pada semua posisi C α . Loop 4/5 dan 11/12 dari sitokin berperan penting untuk fungsinya dan berbeda antara sitokin agonis dan antagonis (Gambar 2).^{2,4}

III. SEKRESI DAN PENSINYALAN IL-1 β

Interleukin-1 β diproduksi oleh sejumlah sel terbatas, terutama monosit, makrofag, dan sel dendritik. Biologi IL-1 β jauh lebih kompleks dengan pelepasan IL-1 fungsional yang membutuhkan 2 langkah. Langkah pembatas laju pertama adalah transkripsi prekursornya, pro-IL-1 β . Stimulus dapat berupa *microbe-associated molecular pattern* (MAMP) atau DAMP, tetapi sitokin seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF α), IL-18, atau IL-1 β sendiri juga dapat menginduksi transkripsi pro IL-1 β . Langkah kedua melibatkan konversi prekursor tidak aktif menjadi IL-1 β yang aktif secara

biologis. Proses ini dimediasi oleh inflamasi yang mengaktifkan caspase-1 protease sistein, seperti protein reseptor seperti NOD 3, atau oleh pembelahan independen *caspase-1* yang dimediasi oleh *protease serin* yang diturunkan dari neutrofil.⁹

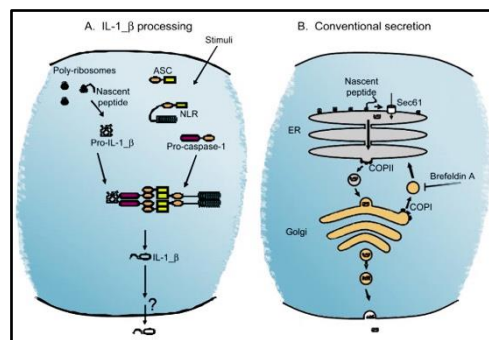
IL-1 β memediasi inflamasi tidak hanya pada tingkat jaringan, tetapi juga secara sistemik, dimana salah satu aksinya adalah menginduksi respon fase akut, termasuk demam. Ini menyebarkan peradangan dengan menginduksi sitokin proinflamasi lainnya, seperti IL-6 dan TNF α , dan menjembatani kekebalan bawaan dan adaptif dengan aktivasi sel Th1 dan Th17. Interleukin-1 β memainkan peran penting dalam pertahanan host terhadap infeksi, dan dalam homeostasis dan perbaikan jaringan.⁹

Gloria Lopez, *et al* 2011, mengatakan Interleukin-1 β diproduksi dan disekresikan oleh berbagai jenis sel meskipun sebagian besar penelitian telah difokuskan pada produksinya pada sel-sel sistem kekebalan bawaan, seperti monosit dan makrofag. Interleukin-1 β diproduksi sebagai prekursor 31 kDa yang tidak aktif, disebut pro-IL-1 β , sebagai respons terhadap motif molekuler yang dibawa oleh patogen yang disebut *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). *Pathogen associated molecular patterns* bekerja melalui *pattern recognition receptors* (PRR) pada makrofag untuk mengatur jalur yang mengontrol ekspresi gen. Induksi ekspresi pro-IL-1 β umumnya disebut sebagai langkah awal, dan merupakan stimulus sekresi yang tidak efisien. Sel prima tersebut selanjutnya harus menghadapi PAMP atau DAMP, molekul endogen yang dilepaskan dari sel mati untuk menginduksi pemrosesan dan sekresi molekul IL-1 β aktif.^{10,11}

Pro-IL-1 β dipecah oleh *protease caspase-1* pro-inflamasi. Aktivasi *caspase-1* terjadi melalui perekrutan menuju kompleks multi protein yang disebut *inflammasome*; perancah molekuler yang terdiri dari molekul adaptor, reseptor pengenalan pola sitosol, dan *pro-caspase-1*. *Inflammasome* berkarakteristik terbaik, dibentuk oleh PRR

- *NOD*-, *LRR*- and *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3) sitosol. NLRP3 memiliki struktur tripartit dengan PAMP/DAMP sensing C-terminal *leucine rich repeat* (LRR), domain pengikat nukleotida pusat (atau NACHT) dan *domain N-terminal pyrin* (PYD). Domain PYD dari NLRP3 merekrut apoptosis molekul adaptor terkait protein seperti titik yang mengandung domain rekrutmen *caspase* (ASC) melalui interaksi homotipik dengan domain PYD-nya. Demikian juga, pro-caspase-1 direkrut ke ASC melalui interaksi homotipik domain CARD yang memfasilitasi aktivasi caspase-1. Setelah pemrosesan pro-IL-1 β yang bergantung pada caspase-1, IL-1 β yang matang dengan cepat disekresikan dari sel (Gambar 4.A).^{10,11}

Retikulum endoplasma / *Endoplasmic reticulum* (ER) dan aparatus Golgi bersama-sama membentuk sistem endo-membran yang bertanggung jawab untuk menargetkan sebagian besar protein ke ruang ekstraseluler dan kompartemen sub-seluler khusus. Begitu khasnya mekanisme ekspor protein ini, sehingga mencapai status sebagai jalur 'konvensional' bila dibandingkan dengan sekresi segelintir protein yang memanfaatkan rute keluar seluler alternatif 'non-konvensional'. Biasanya protein adalah sekutu *co-translasi* yang ditranslokasi ke ER, meskipun beberapa ditranslokasi pasca-translasi. Langkah pertama dalam jalur translasi bersama translokasi adalah deteksi urutan sinyal pada N-terminus peptida yang baru lahir, saat muncul dari ribosom, oleh *signal recognition particle* (SRP). SRP terikat pada ribosom dan rantai protein yang baru lahir kemudian berikatan dengan reseptor SRP (SR) yang ditambatkan pada membran ER dan selanjutnya rantai peptida yang baru lahir ditranslokasi melalui saluran penghantar protein yang dibentuk oleh subunit *sec61a* dan *sec61g* ke dalam lumen ER.^{10,11}



Gambar 4. Diagram skematis yang menunjukkan komponen dan pembentukan *inflammasome*, dan jalur konvensional sekresi protein.¹¹

Begitu berada di lumen ER, peptida sinyal dikeluarkan dari rantai protein yang baru lahir yang kemudian, dengan bantuan pendamping, mengasumsikan keadaan terlipat dengan benar dan terakumulasi di situs keluar ER berdasarkan pengikatannya pada *coat protein complex II apparatus II*. (COPII). Kompleks COPII memfasilitasi tunas vesikel berlapis COPII (yang mengandung protein kargo) dari ER dan yang kemudian menyatu dengan kompleks Golgi sehingga menyimpan protein kargo untuk tahap selanjutnya dari jalur sekretori. Protein kargo melanjutkan perjalanan melalui Golgi menerima modifikasi pasca-translasi lebih lanjut sebelum mereka dikemas dan diangkut ke tujuan akhir mereka; organel lain, atau eksositosis dari sel untuk mempertahankan homeostasis organel, dan untuk pengambilan protein kembali ke ER, membran Golgi perlu didaur ulang, dan ini dicapai melalui tunas, transportasi retrograde, dan fusi vesikel berlapis COPI. Transpor retrograde yang dimediasi COPI dihambat oleh metabolit jamur *brefeldin A* (BFA), dan pengobatan sel dengan BFA menyebabkan runtuhnya Golgi dan redistribusinya ke ER, dan dengan demikian sepenuhnya menghambat sekresi protein konvensional (Gambar 4.B).^{10,11}

IV. AKTIVITAS BIOLOGIS DAN PERAN IL-1 β PADA PROSES INFLAMASI

Secara umum sitokin IL-1 adalah pengatur utama peradangan melalui pengendalian berbagai proses kekebalan bawaan. IL-1 memiliki berbagai fungsi biologis, yang meliputi bertindak sebagai pirogen leukosit, mediator demam dan mediator endogen leukosit, dan penginduksi beberapa komponen respon fase akut dan *lymphocyte-activating factor* (LAF). *Lymphocyte-activating factor* kemudian terbukti menjadi mediator imun yang diturunkan makrofag yang bekerja pada limfosit T dan B dan ditetapkan sebagai IL-1 pada Lokakarya Limfokin Internasional Kedua yang diadakan di Swiss pada tahun 1979. Selain itu, faktor penghambat serum pada pasien kanker payudara diidentifikasi oleh tes penghambatan kepatuhan leukosit dilaporkan. Faktor pendorong kepatuhan serum diatur oleh IL-1. Sampai saat ini, lingkungan mikro tumor telah dicirikan oleh immunosupresi dominan, disusupi oleh immunosupresif tumor, *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), sel T regulator (Treg), dan *tumor-associated macrophages* (TAM). IL-1 mampu menginduksi perekrutan TAM dan MDSC, yang mendorong perkembangan tumor pada kanker payudara.^{5,12,13}

IL-1 β mengikat reseptor IL-1 tipe 1 (IL-1R1) pada sel target, yang kemudian berinteraksi dengan IL-1 *receptor accessory protein* (IL-1RAP) untuk menginduksi aktivasi sel melalui perekrutan molekul sinyal intraseluler, termasuk faktor diferensiasi myeloid 88, IL-1 *receptor-associated kinase 4* (IRAK4) dan TNF *receptor-associated factor 6*. Pensinyalan melalui jalur ini akan menghasilkan *activation of nuclear factor κ B* (NF κ B), serta p38, *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) dan *mitogen-activated protein kinases* (MAPK). Monosit, makrofag, dan sel dendritik (DC), serta neutrofil, termasuk di antara sel imun yang mampu memproduksi

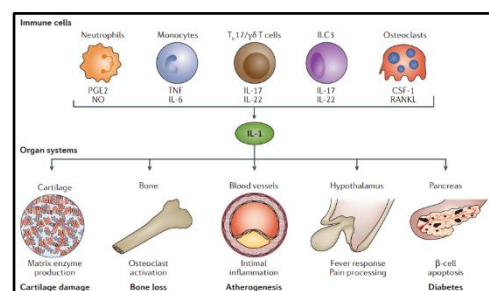
jumlah besar IL-1 β . Bentuk IL-1 β yang aktif secara biologis adalah molekul 17kD yang dihasilkan dari pemrosesan intraseluler dari 31 kD, prekursor yang tidak aktif secara biologis (pro-IL-1 β).^{3,4,6}

Aktivasi IL-1 β biasanya terjadi sebagai proses dua langkah. Pertama, transkripsi mRNA IL1B diinduksi dan diterjemahkan sebagai protein precursor IL-1. Proses ini dapat terjadi setelah aktivasi reseptor pengenalan pola *Toll like receptor* (TLR), dalam kasus infeksi, atau setelah pelepasan alarmin seperti IL-1 α yang terjadi setelah kematian sel. Langkah kedua dalam aktivasi IL-1 β didasarkan pada aksi enzim intraseluler, yang memecah pro-IL-1 menjadi molekul 17kD yang aktif secara biologis. IL-1 β yang matang kemudian disekresikan, berikatan dengan reseptor IL-1 dan menjalankan fungsi biologisnya.^{3,4,6}

• Aktivitas pro-inflamasi IL-1 β

IL-1 β adalah mediator proinflamasi yang sangat poten pada tingkat jaringan yang menyebabkan vasodilatasi, meningkatkan daya tarik granulosit ke jaringan yang meradang dan menginduksi ekspresi prostaglandin (Gambar 5). Selain dari fungsi IL-1 β yang dijelaskan dengan baik ini selama respons inflamasi akut, efek tambahan pada sel T telah dijelaskan yang menunjukkan bahwa IL-1 β dapat menghubungkan imunitas bawaan dan adaptif, gema dari deskripsi awalnya sebagai faktor aktivasi limfosit. Dalam konteks ini, IL-1 β , bersama dengan IL-23, mengaktifkan subset spesifik dari *innate lymphoid cells* (ILC), ILC tipe 3, yang menghasilkan IL-17 dan IL-22.^{3,4,6}

Gambar 5. Fungsi utama Interleukin 1.³



Keterangan: Interleukin-1 β adalah sitokin proinflamasi yang memfasilitasi aktivasi sel

imun bawaan seperti neutrofil (melalui oksida nitrat atau prostaglandin E2(PGE2)) dan monosit inflamasi (melalui IL-6 dan TNF). Beberapa subset sel T (sel T helper 17 (Th17) dan sel T), serta sel limfoid bawaan tipe 3 (ILC3), diaktifkan oleh IL-1, yang mengarah ke produksi IL-17 dan IL-22. Osteoklas dihasilkan oleh induksi faktor perangsang koloni makrofag (M-CSF, juga dikenal sebagai CSF-1) dan reseptor-aktivator ligan NFkB (RANKL, juga dikenal sebagai anggota superfamili ligan TNF 11). Pada tingkat organ, IL-1 β adalah salah satu faktor katabolik terkuat untuk tulang rawan dan tulang artikular. Fungsi metabolisme IL-1 β termasuk apoptosis sel pankreas- β dan keterlibatan dalam pengembangan diabetes mellitus tipe 2, serta promosi peradangan intima dan aterosclerosis. IL-1 β juga merupakan mediator kunci dari respon demam dan proses nyeri di hipotalamus.

Selain ILC, IL-1 β juga telah dikaitkan dengan beberapa subset sel T. Interleukin-1 β mendukung diferensiasi dan penyesuaian produksi sitokin oleh sel T helper 17 (Th17), menunjukkan hubungan yang kuat antara pelepasan IL-1 dan aktivasi respon pro-inflamasi Th17, yang memfasilitasi perkembangan penyakit inflamasi kronis; menariknya, prostaglandin E2 (PGE2) memperkuat proses ini. Selanjutnya, sel T, sumber tambahan IL-17 dalam jaringan, terbukti diaktifkan oleh IL-1 β dan IL-23. Akhirnya, subset sel Th1 yang mengekspresikan sel pembunuh subfamili reseptor mirip lektin anggota B 1 (juga dikenal sebagai CD161), populasi sel yang secara fungsional terkait dengan sel Th17, mengekspresikan IL-1R1 dan oleh karena itu, sensitif terhadap IL-1 β .^{3,5,14}

- **Fungsi IL-1 β di luar sistem imun**

Beberapa fungsi penting secara klinis dari IL-1 β telah dicirikan yang tidak melibatkan sel imun secara langsung. Misalnya, IL-1 β meningkatkan ekspresi enzim matriks ekstraseluler, seperti kolagenase, yang memfasilitasi penghancuran tulang rawan artikular. IL-1 β

juga dapat menginduksi diferensiasi osteoklas penyerap tulang dari prekursor mononuklear, dan memiliki efek stimulasi pada osteoklas dan resorpsi tulang melalui anggota superfamili ligan TNF 11 (TNFSF11; juga dikenal sebagai reseptor-aktivator ligan NFkB, RANKL).^{3,5,14}

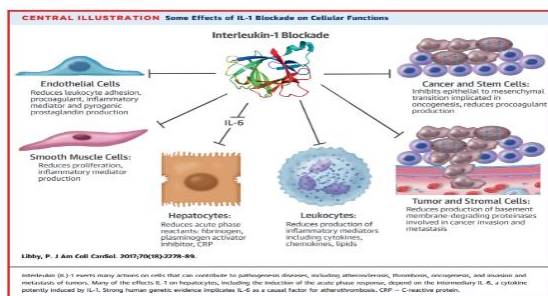
Pada tingkat sistemik, aksi utama IL-1 β adalah induksi respon demam oleh hipotalamus. Interleukin-1 β menginduksi produksi PGE2 di hipotalamus, mengatur ulang termostat hipotalamus yang menginduksi demam. Selain itu, IL-1 β terlibat dalam respons nyeri aferen dengan memberi sinyal nyeri inflamasi ke hipotalamus.^{3,5,14}

- **Fungsi IL-1 β dalam pertahanan inang**

Interleukin-1 β merupakan komponen penting dari pertahanan host terhadap infeksi, terutama dalam melawan infeksi Candida. Tikus dengan infeksi Candida yang disebarluaskan bertahan lebih baik ketika mampu memasang respons IL-1 β fungsional, terbukti bergantung pada aktivasi caspase-1 dan pada protease serin yang diturunkan dari neutrofil. Selain itu, IL-1 β memberikan perlindungan parsial terhadap infeksi beberapa bakteri intraseluler seperti Salmonella, Listeria dan Mycobacterium tuberculosis. Dengan demikian, pengembangan pengobatan dengan inhibitor jalur IL-1 harus mempertimbangkan risiko infeksi bakteri dan jamur. Menariknya, bagaimanapun, hampir tidak ada peningkatan tingkat infeksi oportunistik yang diamati dalam konteks penghambatan IL-1 dalam studi klinis dan praktik klinis, menunjukkan bahwa risiko infeksi pada pasien yang diobati dengan penghambatan IL-1 dapat diterima. Selanjutnya, selama awal pengembangan terapi pemblokiran IL-1, inhibitor IL-1 diuji dalam konteks sepsis, dengan tidak ada peningkatan atau penurunan tingkat kelangsungan hidup yang ditemukan setelah pengobatan.^{3,5,14}

V. APLIKASI KLINIS IL-1 β

Modulasi pensinyalan IL-1 adalah mekanisme penting dengan potensi klinis yang luas. Memang, sitokin IL-1 berhubungan dengan banyak penyakit seperti diabetes tipe 2, gagal jantung, perikarditis berulang, rheumatoid arthritis dan beberapa penyakit auto-inflamasi. Banyak kondisi lain yang ditemukan dipengaruhi oleh keseimbangan antara IL1 α , IL-1 β dan IL1Ra. Sistem IL-1 dan jalur pensinyalan memainkan peran penting dalam perkembangan banyak penyakit, juga penting untuk regulasi respons pejamu terhadap infeksi. Dengan demikian, fungsi penting IL-1 perlu dipertimbangkan ketika menggunakan pengobatan anti-IL-1 atau menetralkan antibodi IL-1 dalam uji klinis dan pengobatan penyakit pro-inflamasi dan komplikasi termasuk penyakit autoimun. Meskipun penghambatan IL-1 menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam beberapa patologi manusia, jalur pensinyalan IL-1 masih jauh dari sepenuhnya dipahami, dan hanya penelitian lebih lanjut di masa depan yang akan menunjukkan potensi penuhnya sebagai terapi yang berguna.^{7,15}



Gambar 6. Efek penghambatan IL-1 pada fungsi seluler.¹⁵

Inflamasi yang bergantung pada IL-1 sebagian besar terkait dengan proses patologis, sintesis, sekresi, dan aktivitas biologis sitokin IL-1 telah diusulkan dan diuji secara klinis sebagai target terapi untuk beberapa penyakit manusia. Misalnya, tiga obat protein rekombinan yang menargetkan pensinyalan IL-1 β telah disetujui untuk penggunaan klinis. IL-1Ra rekombinan juga bernama Anakinra, dipasarkan sebagai Kineret, digunakan sebagai pengobatan

untuk pneumonia, dan juga diresepkan untuk mengobati rheumatoid arthritis (RA). Obat lain bernama Riloncept, dipasarkan sebagai Arcalyst, bertindak sebagai sIL-1RAcP manusia yang aktif, sehingga mengurangi aktivasi reseptor asli dan saat ini digunakan untuk mengobati pneumonia. Selain itu, antibodi manusia penetral IL-1 β bernama Canakinumab yang ditandai sebagai Ilaris juga disetujui untuk pengobatan pneumonia pada anak-anak dan orang dewasa (Goh et al., 2014). Baru-baru ini, antibodi Manusia Sejati kelas satu, IgG atau MABp, yang menargetkan IL-1 α untuk netralisasi berhasil dikembangkan dengan menunjukkan toksisitas rendah dalam uji coba pada manusia. Antibodi ini, bernama Xilonix digunakan dalam pengobatan eksperimental berbagai kanker refrakter. Antibodi monoklonal yang baru dikembangkan ini menunjukkan profil keamanan dan tolerabilitas yang sangat baik bersama dengan peningkatan relatif 76% dalam tingkat respons klinis, ukuran baru aktivitas antikanker, setelah 8 minggu terapi, dibandingkan dengan plasebo (Hong et al., 2015). Selain itu, respons klinis berkorelasi dengan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan, dengan peningkatan 2,7 kali lipat dalam kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan.^{7,16}

DAFTAR PUSTAKA

1. Gabay, C., Lamacchia, C. & Palmer, G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **6**, 232–241 (2010).
2. Dinarello, C. A. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin. Immunol.* **25**, 389–393 (2013).
3. Schett, G., Dayer, J. M. & Manger, B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 14–24 (2016).
4. Fields, J. K., Günther, S. & Sundberg, E. J. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Front. Immunol.*

- 10, 1–20 (2019).
5. Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S. & Masumoto, J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm. Regen.* **39**, 1–16 (2019).
 6. Dinarello, C. A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **15**, 612–632 (2019).
 7. Etti, A. E. & Assy, N. Interleukin-1. (2018)
doi:10.1002/9780470015902.a0028193.
 8. Weber, A., Wasiliew, P. & Kracht, M. Interleukin-1 (IL-1) Pathway. **3**, 1–7 (2010).
 9. De Mooij, C. E. M., Netea, M. G., Van Der Velden, W. J. F. M. & Blijlevens, N. M. A. Targeting the interleukin-1 pathway in patients with hematological disorders. *Blood* **129**, 3155–3164 (2017).
 10. Eder, C. Mechanisms of interleukin-1 β release. *Immunobiology* vol. 214 543–553 (2009).
 11. Lopez-Castejon, G. & Brough, D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* **22**, 189–195 (2011).
 12. Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M. & Garlanda, C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity* **50**, 778–795 (2019).
 13. Afonina, I. S., Müller, C., Martin, S. J. & Beyaert, R. Proteolytic Processing of Interleukin-1 Family Cytokines: Variations on a Common Theme. *Immunity* **42**, 991–1004 (2015).
 14. Netea, M. G. *et al.* IL-1 β processing in host defense: Beyond the inflammasomes. *PLoS Pathog.* **6**, (2010).
 15. Libby, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2278–2289 (2017).
 16. Ren, K. & Torres, R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Mol. Cell. Biochem.* **23**, 1–7 (2012).