

Hang Tuah

MEDICAL JOURNAL

VOLUME 10 NOMOR 1 JANUARI 2012

Fokus

- **GANGGUAN TIDUR**
Asami R. Kumala
- **PERAN AQUAPORIN 3 DAN METABOLISMENYA DI DALAM KULIT**
Indri Ngesti Rahayu

Penelitian

- **PENGARUH HIPERBARIK OKSIGEN TERHADAP RETINOPATI DIABETIK DI LAKESLA SURABAYA**
Irma A. Pasaribu
- **EFEK PENURUNAN KADAR KOLESTEROL DARAH AKIBAT PEMBERIAN CHITOSAN PADA TIKUS PUTIH (RATTUS NORVEGICUS) YANG DI INDUKSI STREPTOCOTOZIN**
Fitri Handajani
- **PENGARUH PEMBERIAN SUSU KEDELAI TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIK HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI DENGAN PARASETAMOL DOSIS TINGGI**
Nita Pranitasari
- **POTENSI EKSTRAK BIJI BUAH PEPAYA (*Carica papaya*) SEBAGAI LARVASIDA TERHADAP LARVA NYAMUK *Aedes aegypti* INSTAR III**
Thanhawry Jauhary, Risma
- **EFEK MINYAK ZAITUN (*OLIVE OIL*) SEBAGAI ANTI RADANG PADA TIKUS PUTIH (*RATUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK**
Riami
- **DETEKSI BAKTERI *KLEBSIELLA SPP.* PENGHASIL ESBL (*EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE*) DARI ISOLAT *ENTEROBACTERIACEAE* DI LABORATORIUM MIKROBIOLOGI RSAL DR.RAMELAN SURABAYA**
R. Varidianto Yudho C
- **PENGARUH EKSTRAK JINTEN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOSIN**
Hery Purnomo
- **PERBANDINGAN HASIL TERAPI OTITIS EKSTERNA DIFUSA ANTARA TAMPON BUROWI FILTRATA DENGAN TETES TELINGA ANTIBIOTIK – KORTIKOSTEROID**
Prijanti Eka Poerwantiningroem

Tinjauan Pustaka

- **EFEK KAFEIN TERHADAP SENSITIVITAS INSULIN**
Stefanus Djoni Husodo
- **ASAL USUL KEHIDUPAN**
Wachjudi Kurnia
- **DERMATITIS "TOMCAT" PAEDERUS**
Prawesty Diah Utami
- **FISIOLOGI NYERI DAN NYERI NEUROPATHY**
Eric Mayo Dagradi
- **DEMAM TIFOID**
Lydia Prastiwi

HANG TUAH UNIVERSITY PRESS

HANG TUAH M. J.	Vol. 10	No. 1	Hal. 1 - 108	Surabaya Januari 2012	ISSN 1693 - 1238
-----------------	---------	-------	--------------	--------------------------	---------------------

Indri Ngesti Rahayu

ABSTRACT : The aquaporins (AQPs) are a family of small, hydrophobic, integral membrane proteins that act primarily as waterselective pores, facilitating osmotically driven water transport across cell plasma membranes. There are at least 13 mammalian AQPs (AQP0–AQP12), which have been divided into two groups on the basis of their permeability. AQPs 1, 2, 4, 5, and 8 function primarily as water-selective transporters; AQPs 3, 7, 9, and 10, termed “aquaglyceroporins”, transport water as well as glycerol and possibly other small solutes. The AQPs are expressed in plasma membranes in a variety of cell types, where they function as pore-like passive transporters responding to transmembrane osmotic gradients (for water transport) or glycerol gradients (for glycerol transport). AQP3 was found to be expressed in the sebaceous glands.

Keywords : aquaporins, aquaglyceroporins, aquaporin 3, skin metabolism

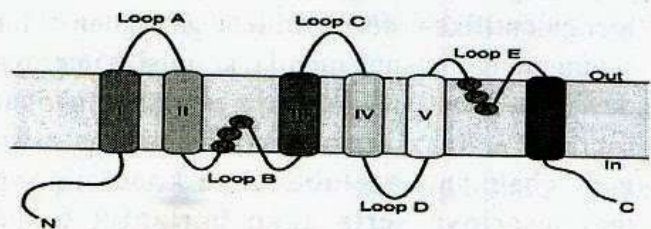
Correspondence : Department of Physiology, Faculty of Medicine Hang Tuah University Jl. Gadung No. 1 Surabaya

PENDAHULUAN

Aquaporin (AQP) adalah protein yang membentuk kanal yang memfasilitasi transport air melintasi membrane sel. AQP klasik mentransport air secara bebas melewati membran sel dan merupakan kanal air yang eksklusif serta tidak permeable terhadap ion ataupun molekul-molekul yang kecil. Beberapa AQP – disebut juga aquagliseroporin – mentransport air dan gliserol serta sedikit molekul kecil yang lain seperti CO₂, ammonia dan urea melewati membrane sel, tergantung dari ukuran dari lubangnya.

Terdapat tiga belas tipe dari AQP yang telah ditemukan pada mamalia dan enam diantaranya terdapat di ginjal, akan tetapi keberadaannya di tempat yang lain masih berupa dugaan. Kanal AQP1 tunggal memfasilitasi transport air dengan kecepatan mendekati tiga milyar molekul air per detik. Transport ini terjadi dua arah, untuk menjaga gradient osmotik yang utama. Protein AQP dibentuk oleh enam α-helix transmembran yang tersusun dalam bundle kearah kanan, dengan gugus amino dan karboksil terminal terletak pada permukaan sitoplasma dari membrane. Separuh rantai dari gugus amino dan karboksil menunjukkan kesamaan yang kuat antara satu dengan yang lainnya. Selain itu juga terdapat lima bagian putaran (A-E) yang membentuk vestibules ekstraselular dan sitoplasma.

AQP juga membentuk tetramer pada membrane sel dengan setiap monomer berfungsi sebagai kanal air. AQP yang berbeda mengandung rantai peptide yang berbeda pula yang menentukan besar kecilnya lubang pada protein untuk membedakan masing-masing AQP. Ukuran akhir dari lubang langsung berpengaruh terhadap jenis molekul yang dapat melalui lubang.

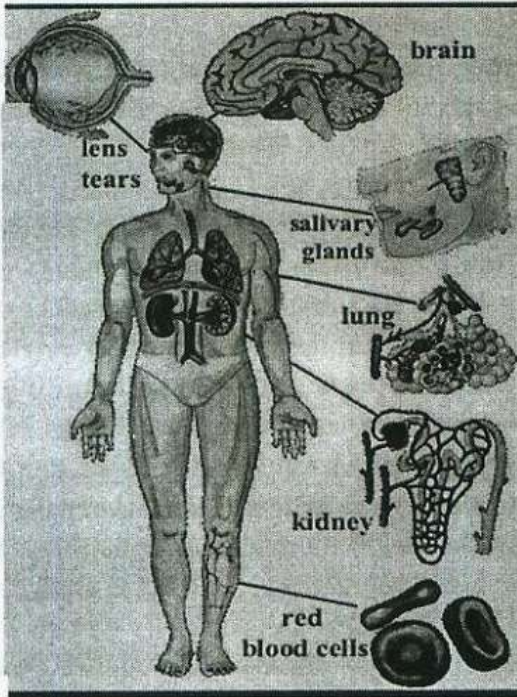


Gambar 1. Struktur Aquaporin

Tabel 1. Aquaporin dalam tubuh manusia

Aquaporin	Tempat ekspresi terbesar	Keterangan
Aquaporin-0	Mata : sel fiber dari lensa	Menjaga keseimbangan dalam lensa
	SDM	Proteksi osmotik
	Ginjal : tubulus proksimal	Konsentrasi urine
Aquaporin-1	Mata : Epitel ciliasi	Produksi aqueous humor
	Otak : pleksus koroideus	Produksi cairan serebro spinal
	Paru : sel epitel alveolar	Menjaga hidrasi dari alveolar
Aquaporin-2	Ginjal : collecting duct	Memediasi aktivitas ADH
Aquaporin-3*	Ginjal : collecting duct	Reabsorpsi air menuju sirkulasi darah
	Trachea : sel epitel	Sekresi air ke dalam trachea
Aquaporin-4	Ginjal : collecting duct	Reabsorpsi air
	Otak : sel ependimal	Keseimbangan cairan CSF
	Otak : hipotalamus	Fungsi osmosensing (?)
	Paru : epitel bronkial	Sekresi cairan bronkial
Aquaporin-5	Kelenjar saliva	Produksi saliva
	Kelenjar lakrimal	Produksi air mata
Aquaporin-6	Ginjal	Permeabilitas thd air sangat rendah; fungsi (?)
Aquaporin-7*	Sel-sel lemak	Transport gliserol dari adiposit
	Testis dan sperma	
Aquaporin-8	Testis, pancreas, liver, dan lainnya	
Aquaporin-9*	Lekosit	

* - aquagliseroporin



Gambar 2. Lokasi Aquaporin dalam tubuh manusia

EKSPRESI AQP DI KULIT

Beberapa AQP telah diketahui terekspresi dalam berbagai jenis sel di kulit mamalia, dimana hal tersebut membuktikan secara tidak langsung atas keterlibatannya dalam beberapa fungsi yang disebutkan di atas. AQP3, AQP yang paling banyak dipelajari dan ditemukan di kulit, pertama kali dilaporkan pada keratinosit epidermis tikus setelah kloning-nya dari ginjal tikus oleh beberapa laboratorium pada tahun 1994 (Ma et al., 1994). Ekspresi AQP3 dalam membran plasma di lapisan basal keratinosit juga terdeteksi di kulit manusia dan tikus (Sugiyama et al., 2001; Ma et al., 2002).

Ekspresi AQP9 juga dilaporkan terdapat dalam kultur *human differentiated keratinocytes* (Sugiyama et al., 2001) dan di lapisan *stratum granulosum* epidermis tikus (Rojek et al., 2007), dan ekspresi AQP10 dilaporkan terdapat dalam kultur keratinosit manusia dengan metode *reverse transcriptase-PCR* (Boury-Jamot et al., 2006).

AQP1 diekspresikan dalam sel endotel di seluruh pembuluh-pembuluh darah kecil di luar sistem saraf pusat, seperti di ginjal, paru-paru, kelenjar sekretori, otot rangka, pleura, dan peritoneum (Hasegawa et al., 1994). Pada kulit, ekspresi AQP1 ditemukan melalui imunohistokimia pada kapiler dermal tikus (Agren et al., 2003) dan dermis neonatus manusia

(Marchini et al., 2003). AQP1 juga terekspresi dalam pembuluh-pembuluh darah kecil pada tumor yang tertanam di kulit, di mana seperti disebutkan di atas terlibat dalam *angiogenesis* tumor (Saadoun et al., 2005a). Apakah AQP1 secara fungsional penting dalam fungsi kulit normal masih belum diketahui.

AQP5 diekspresikan dalam kelenjar keringat pada manusia, *rat* dan *mice* (Nejsum et al., 2002). Delesi AQP5 pada tikus, pada beberapa metode pengukuran, tidak mempengaruhi sekresi keringat (Song et al., 2002). Namun, apakah AQP5 penting dalam sekresi keringat pada manusia tidak diketahui, karena ada perbedaan mencolok dalam fisiologi kelenjar keringat antara hewan pengerat dan manusia. Sebagaimana disebutkan di atas, AQP7 diekspresikan dalam adipocytes dalam jaringan subkutan. *AQP7-knockout mice* menunjukkan hipertrofi adiposit progresif sebagai konsekuensi dari pengurangan AQP7 yang memfasilitasi pintu keluar gliserol di plasma membran pada adipocytes. AQP7 mungkin terlibat dalam hipertrofi adiposit di hipodermis.

Pada jenis sel lain di kulit, AQP3 ditemukan terekspresi dalam kelenjar sebacea (Frigeri et al., 1995). Analisa *reverse transcriptase-PCR* terbaru dari kultur primer kulit manusia menunjukkan ekspresi AQP1 dalam melanosit dan fibroblast, serta AQP3 dan AQP9 dalam sel Langerhans menggunakan sel dendritik yang berasal dari monosit (Boury - Jamot et al., 2006).

FUNGSI AQP3 PADA KERATINOSIT

A. Hidrasi kulit

Lapisan paling superfisial pada kulit adalah *stratum korneum* (SC), yang terdiri dari keratinosit yang terdiferensiasi terminal yang berasal dari keratinosit yang aktif berproliferasi pada epidermis bagian bawah dan mengandung matriks lipid ekstraseluler yang dikeluarkan dari *lamellar bodies* (Elias, 2005). Hidrasi SC merupakan faktor penentu penting dari penampilan kulit dan sifat fisik, serta tergantung pada sejumlah faktor, termasuk kelembaban eksternal dan strukturnya, komposisi lipid/protein, sifat penghalang dan konsentrasi *waterretaining osmolytes* atau faktor "pelembab alami" seperti asam amino bebas, ion dan zat terlarut

kecil lainnya (Rawlings dan Matts , 2005). Penurunan hidrasi SC ditemukan dalam kulit usia lanjut dan penyakit kulit termasuk dermatitis atopik, eksim, psoriasis, *senile xerosis*, dan *ichthyosis hereditas* (Tagami et al, 2001).

Dibandingkan dengan *wild-type mice*, kulit tikus *AQP3-null mice*, yang diperiksa dalam keadaan tidak berbulu, dengan latar belakang genetik SKH1, relatif kering, kasar, dan keriput. Hidrasi SC, yang diukur dengan konduktansi kulit frekuensi tinggi dan partisi $3H_2O$, berkurang secara signifikan pada *AQP3-null mice*, seperti elastisitas kulit yang diukur dengan rasio perpindahan yang diikuti *pulsed suction* (Ma et al., 2002).

Serangkaian percobaan dilakukan untuk menyelidiki mekanisme bagaimana defisiensi AQP3 dapat mengurangi hidrasi SC. Dan yang tidak terduga, paparan terhadap kelembaban yang tinggi atau oklusi kulit pada tikus dapat meningkatkan hidrasi SC pada *wild-type mice*, tapi tidak pada *AQP3-null mice*, menunjukkan defek intrinsik dalam kapasitas menahan air, seperti yang ditemukan oleh pengukuran desorpsi serapan (Ma et al., 2002).

Ketidakmampuan terhadap kelembaban yang tinggi atau oklusi untuk memperbaiki hidrasi SC yang berkurang juga memberikan bukti terhadap keterlibatan permeabilitas air yang difasilitasi oleh AQP3 pada hidrasi SC. Sebuah analisis sistematis dari epidermis dan SC pada tikus yang mengalami defisiensi AQP3 terungkap bahwa terjadi pengurangan kandungan gliserol di SC dan epidermis dibandingkan dengan tikus *wild-type mice*, dengan kandungan gliserol normal dalam dermis dan serum. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan dalam *wild-type mice* dibandingkan tikus yang mengalami defisiensi AQP3 mengenai struktur SC, profil lipid, kadar protein dan konsentrasi asam amino, ion dan zat terlarut kecil lainnya (Hara et al., 2002). Seperti yang diperkirakan, permeabilitas air dan gliserol berkurang dalam keratinosit *AQP3-null*.

Ditemukan penurunan transport gliserol dari darah ke epidermis dan SC melalui lapisan keratinosit basal yang relatif kurang permeabel

terhadap gliserol, yang bertanggung jawab untuk mengurangi kandungan gliserol yang tetap pada epidermis dan SC (Hara dan Verkman, 2003). Gliserol pada SC juga berasal dari kelenjar sebacea di mana AQP3 diekspresikan (Fluhr et al., 2003). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah AQP3 memfasilitasi sekresi gliserol oleh kelenjar sebacea, serta kontribusi relatifnya dari epidermis dibandingkan kelenjar sebacea untuk gliserol dalam SC.

Sebagai bukti lebih lanjut bahwa penurunan konten gliserol epidermal dan SC bertanggung jawab untuk penurunan hidrasi dan elastisitas pada *AQP3-null mice*, kandungan gliserol dan hidrasi SC berkorelasi pada *wild-type mice* dan *AQP3-null mice* di mana kandungan gliserol SC bervariasi karena administrasi gliserol sistemik (Hara dan Verkman, 2003). Terdapat korelasi yang kuat antara kadar air SC, seperti yang dinilai oleh konduktansi kulit dan kandungan gliserol SC pada tikus yang ditempatkan pada atmosfer dengan kelembaban 90 % dan diberi gliserol oral. Pemberian gliserol oral juga memperbaiki elastisitas kulit yang berkurang pada *AQP3-null mice*. Hasil ini melibatkan peran penting transport gliserol yang difasilitasi oleh AQP3 dalam mengatur kandungan gliserol SC dan epidermal, serta gliserol sebagai penentu utama hidrasi kulit. Temuan ini juga memberikan dasar ilmiah yang rasional untuk pemakaian gliserol yang sudah sejak lama dipakai dalam pembuatan obat kosmetik dan kulit.

B. Penyembuhan luka

Penyembuhan luka di kulit adalah proses bertahap yang melibatkan beberapa jenis sel, termasuk keratinosit epidermal, fibroblast, sel-sel endotel dan sel-sel saraf perifer. Re-epitelialisasi merupakan langkah penting dalam penyembuhan luka, yang melibatkan migrasi dan proliferasi keratinosit dari epidermis sekitarnya dan struktur pelengkap seperti folikel rambut dan kelenjar keringat (Martin, 1997). Suatu studi awal menemukan terdapat penyembuhan luka kulit yang tertunda pada *AQP3-null mice* (Hara et al.,

2002). Kajian yang lebih mutakhir telah menetapkan suatu mekanisme yang mungkin untuk fenotipe ini yaitu penurunan transportasi air yang difasilitasi AQP3 dalam keratinosit dari *AQP3-null mice*, sehingga mengakibatkan gangguan migrasi keratinosit, dan penurunan transport gliserol yang difasilitasi AQP3, sehingga terjadi gangguan proliferasi yang difasilitasi AQP3.

Pada pengamatan sebelumnya terjadi angiogenesis yang berfungsi salah dan migrasi sel endotel pada defisiensi AQP1 (Saadoun et al., 2005), dan temuan tindak lanjut dari cacat migrasi sel astroglial pada defisiensi AQP4 (Auguste et al., 2007) serta kegagalan migrasi sel proksimal tubulus ginjal pada defisiensi AQP1 (Hara-Chikuma dan Verkman, 2006). Pengukuran migrasi menggunakan uji Transwell, dimana migrasi sel melalui filter berpori diukur responnya terhadap stimulus kemotaktik, menunjukkan gangguan migrasi di kultur keratinosit manusia yang *AQP3-knockdown* (*small interfering RNA*) dan kultur keratinosit *AQP3-knockout mouse* (Hara-Chikuma dan Verkman, 2008a). Infeksi adenoviral baik pada AQP3 dan AQP1 (AQP yang hanya mentransport air) dapat mengoreksi cacat migrasi dan mengembalikan permeabilitas membran sel terhadap air. Dalam uji *in vitro* awal penyembuhan luka, penutupan luka tertunda pada keratinosit yang kekurangan AQP3, dengan tonjolan sel yang kurang terlihat di tepi luka. Hasil ini menunjukkan keterlibatan transport air yang difasilitasi AQP3 dalam migrasi keratinosit, kemungkinan seperti yang ditemukan pada AQP1 dalam sel endotel, dengan meningkatkan masuknya air ke *lamellipodia* yang menonjol di tepi batas sel yang bermigrasi.

Percobaan yang bertujuan menyelidiki keterlibatan AQP3 dalam proliferasi keratinosit adalah pengamatan proliferasi cacat dari sel epitel kornea yang mengalami defisiensi AQP3 yang mengakibatkan penyembuhan luka kornea tertunda (Levin dan Verkman, 2006) dan proliferasi cacat dalam kolonosit yang kekurangan AQP3 mengakibatkan radang usus parah pada model

eksperimental kolitis (Thiagarajah et al., 2007).

Percobaan menggunakan *AQP3-null mice* dan kultur keratinosit manusia menunjukkan gangguan proliferasi sel yang diinduksi luka pada defisiensi AQP3 selama perbaikan luka. Proliferasi sel yang diinduksi *epidermal growth factor* menurun pada keratinosit yang kekurangan AQP3, dengan gangguan sel signaling protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen p38. Suplementasi gliserol memperbaiki penurunan proliferasi sel selama penyembuhan luka dan mendukung keterlibatan transport gliserol yang difasilitasi AQP3 dalam proliferasi keratinosit.

Data ini menunjukkan kemungkinan modulasi farmakologis AQP3 untuk mempercepat penyembuhan luka dalam cedera karena trauma, luka bakar dan bentuk lain. Studi awal juga menemukan pemulihan *barrier* yang tertunda setelah *tape stripping* pada *AQP3-null mice* (Hara et al., 2002). Administrasi gliserol oral mengoreksi penurunan pemulihan *barrier*, yang disarankan untuk peningkatan fungsi biosintesis (Hara dan Verkman, 2003). Penelitian yang lebih baru menunjukkan kemungkinan keterlibatan proliferasi sel yang difasilitasi AQP3 dalam fungsi *barrier* epidermal.

C. Tumorigenesis kulit

Setidaknya 13 jenis sel tumor yang berbeda telah ditemukan mengekspresikan berbagai AQPs, dengan ekspresi AQP yang berhubungan dengan agresivitas tumor pada beberapa jenis tumor yang dipelajari, seperti AQP4 dan astroglioma ganas (ditinjau oleh Verkman et al., 2008). Transportasi air yang difasilitasi AQP terlibat dalam angiogenesis tumor (Saadoun et al., 2005), sebagaimana disebutkan di atas, serta dalam migrasi, penyebaran dan potensi metastasis sel tumor (Hu dan Verkman, 2006). Motivasi untuk mempelajari kemungkinan keterlibatan AQP3 di tumorigenesis kulit adalah berlebihnya ekspresi dari AQP3 dalam sel basal pada karsinoma kulit sel skuamosa manusia dan peranan AQP3 dalam proliferasi keratinosit selama penyembuhan luka seperti yang

dijelaskan di atas. Dalam percobaan yang memfokuskan peran AQP3 pada tumorigenesis kulit, ditemukan bahwa *AQP3-null mice* tidak mengembangkan tumor kulit yang mengikuti paparan inisiator tumor dan promotor *phorbol ester*, model karsinogenesis *multistage* yang sdh berkembang (Yuspa et al., 1996), sedangkan pada kondisi yang sama *wild-type mice* dapat mengembangkan beberapa tumor (Hara-Chikuma dan Verkman, 2008b). Ekspresi yang kuat dari AQP3 ditemukan dalam sel papiloma, yang terkolokalisasi dengan marker proliferasi keratin-14, tetapi tidak dengan marker diferensiasi, mirip dengan karsinoma sel skuamosa manusia.

Studi untuk menentukan mekanisme selular yang bertanggung jawab untuk tumorigenesis tergantung AQP3, menggunakan tikus hidup dan kultur sel keratinosit, menunjukkan sel proliferasi yang diinduksi promotor sangat terganggu pada keratinosit yang kekurangan AQP3 dan *knockdown*. Sebanding dengan respon apoptosis yang diinduksi inisiator dan penetrasi promotor ke dalam epidermis ditemukan pada *wild-type mice* dan *AQP3-null mice* epidermis, termasuk perbedaan dalam langkah inisiasi atau paparan promotor diperhitungkan sebagai perbedaan dalam tumorigenesis dan proliferasi sel. Diferensiasi epidermis serupa pada epidermis *wild-type mice* dan *AQP3-null mice* dalam kondisi basal serta setelah aplikasi promotor. Hasil ini menunjukkan bahwa gangguan *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate* yang menginduksi proliferasi sel yang kekurangan AQP3 bertanggung jawab atas tidak terdapatnya papiloma. Data yang ada tidak mendukung keterlibatan AQP3 yang dipikirkan pada diferensiasi keratinosit berdasarkan bukti tidak langsung sebelumnya (Zheng dan Bollinger Bollag, 2003).

Mekanisme analisis menunjukkan penurunan gliserol sel epidermis, metabolitnya gliserol-3-fosfat dan ATP pada defisiensi AQP3, tanpa gangguan fungsi mitokondria (Hara-Chikuma dan Verkman, 2008b). Bollag et al. (2007) baru-baru ini melaporkan bukti bahwa AQP3 berperan dengan fosfolipase-D dalam modul

komunikasi gliserol - *phosphatidylglycerol*, meskipun hanya ditemukan sedikit perbedaan dalam komposisi lipid antara epidermis *wild-type mice* dan *AQP3-null mice*.

Selanjutnya, relevansi fungsional modul AQP3 - fosfolipid - D tidak jelas karena gliserol dapat berdifusi bebas. Dalam kultur keratinosit primer, suplementasi gliserol mengoreksi cacat dalam proliferasi keratinosit dan mengurangi pembentukan ATP, memberikan bukti keterlibatan transport gliserol yang difasilitasi AQP3 dalam pembentukan ATP dan proliferasi keratinosit. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan korelasi antara proliferasi sel dan ATP serta konsentrasi gliserol. Pemberian gliserol oral juga mengoreksi gangguan respons proliferaatif epidermal di epidermis *AQP3-null mice*.

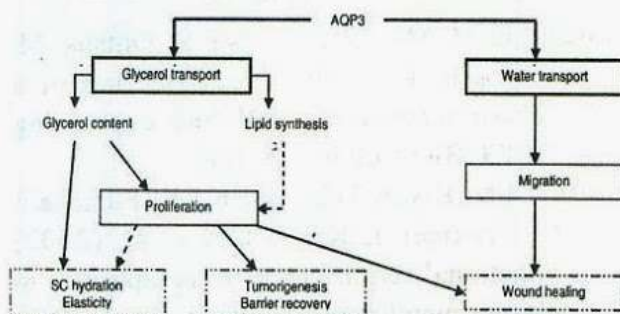
Meskipun ATP diduga menjadi sumber energi utama di epidermis serta dalam pembentukan tumor (Moreno-Sa'nchez et al., 2007), jalur metabolisme rinci produksi/sintesis ATP dalam epidermis belum ditetapkan akan tetapi peran dalam metabolisme gliserol, yang cukup spesifik pada jaringan (Brisson et al., 2001), telah dijelaskan. Ekspresi gliserol kinase, yang mengkatalisis fosforilasi gliserol untuk menghasilkan gliserol-3-fosfat, belum diketahui dalam epidermis. Studi yang sangat dibutuhkan adalah untuk menjelaskan jalur metabolisme yang tepat dalam sel epidermis yang menghubungkan gliserol dan pembentukan ATP. Dari temuan ini, diusulkan bahwa transport gliserol yang difasilitasi AQP3 merupakan faktor penentu penting dari proliferasi sel epidermal dan tumorigenesis oleh mekanisme baru dimana gliserol adalah tombol pengatur energi ATP seluler.

Sel-sel terkait tumor umumnya memiliki profil metabolik energi agresif, yang memungkinkan mereka untuk bersaing dengan sel-sel di sekitarnya, berkembang biak dan membentuk struktur yang khas. Hambatan yang luar biasa untuk tumorigenesis kulit yang mengalami defisiensi AQP3 memberikan dasar yang rasional untuk inhibisi / penghambatan AQP3 dalam terapi kulit dan mungkin kanker lain yang terkait dengan ekspresi yang berlebih dari *aquaglyceroporins*.

AQP3 DALAM PENYAKIT KULIT

Eksresi AQP3 yang berubah telah ditemukan dalam berbagai penyakit kulit. Pengecatan imunologis menunjukkan ekspresi AQP3 dalam sel Langerhans, sel dendritik, makrofag, neutrofil dan eosinofil pada *erythema toxicum neonatorum*, serta dalam keratinosit epidermal, menunjukkan keterlibatan AQP3 dalam sistem kekebalan tubuh kulit saat lahir (Marchini et al., 2003). Peningkatan transkripsi dan ekspresi protein AQP3 ditemukan pada eksim atopik (Olsson et al., 2006), serta peningkatan AQP3 berkontribusi pada hilangnya air dan kulit kering. Kemungkinan peningkatan AQP3 menyebabkan hiperproliferasi keratinosit dewasa, sehingga fungsi *barrier* menjadi abnormal. Ekspresi AQP3 tidak didapatkan dalam epidermal spongiosis terkait dengan eksim (Boury-Jamot et al., 2006), menunjukkan kemungkinan hubungan antara tidak adanya AQP3 dan edema antar sel.

Apakah ekspresi AQP3 diubah dengan kulit tidak terlibat dalam subyek yang sakit tidak diukur, akan tetapi hal tersebut tidak umum. Seperti ditunjukkan di atas, AQP3 diekspresikan kuat dalam karsinoma kulit sel skuamosa, menunjukkan keterlibatan transport gliserol yang difasilitasi AQP3 dalam proliferasi sel selama tumorigenesis (Hara-Chikuma dan Verkman, 2008b). Suatu sel kerato karsinoma manusia juga telah ditemukan mengekspresikan AQP3 (Nakakoshi et al., 2006). Apakah ekspresi AQP3 yang berubah terlibat secara signifikan dalam patofisiologi penyakit kulit masih harus ditentukan lagi. Perubahan dalam ekspresi AQP3 mungkin hanya mewakili respon sekunder berbagai proses penyakit.



Gambar 3. Mekanisme yang diduga untuk hidrasi kulit yang tergantung AQP3, penyembuhan luka dan tumorigenesis. (Hara-Chikuma et al., 2008).

Beberapa studi telah menunjukkan ekspresi AQP3 diatur dalam keratinosit. Hiperosmolaritas meningkatkan ekspresi AQP3 lebih dari dua kali lipat dalam kultur keratinosit manusia (Sugiyama et al., 2001). Asam retinoat, yang dikenal sebagai regulator proliferasi keratinosit dan diferensiasi, meningkatkan ekspresi gen AQP3 setelah 2 jam dalam sistem kultur yang sama (Cao et al., 2008).

Aplikasi phorbol ester untuk epidermis tikus *in vivo* meningkatkan ekspresi protein AQP3 sebesar 10 kali lipat dalam 4 jam, yang diikuti oleh respon hiperproliferatif yang kuat (Hara-Chikuma dan Verkman, 2008b). Meskipun relevansi pengamatan ini dengan fisiologi kulit dan patogenesis penyakit tidak diketahui pada saat ini, kemampuan untuk mengatur ekspresi AQP3 di keratinosit menunjukkan kemungkinan pengembangan agen farmakologis untuk mengubah ekspresi AQP3 (atau fungsi) bagi pengobatan penyakit kulit yang berhubungan dengan proliferasi abnormal atau homeostasis air.

DAFTAR PUSTAKA

- Agren J, Zelenin S, Ha^okansson M, Eklo^o f AC, Aperia A, Nejsun LN et al. (2003) Transepidermal water loss in developing rats: role of aquaporins in the immature skin. *Pediatr Res* 53:558–65
- Auguste KI, Jin S, Uchida K, Yan D, Manley GT, Papadopoulos MC et al. (2007) Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury. *FASEB J* 1:108–16
- Bollag WB, Xie D, Zheng X, Zhong X (2007) A potential role for the phospholipase D2-aquaporin-3 signaling module in early keratinocyte differentiation: production of a phosphatidylglycerol signaling lipid. *J Invest Dermatol* 127:2823–31
- Boury-Jamot M, Sougrat R, Tailhardat M, Le Varlet B, Bonte^o F, Dumas M et al. (2006) Expression and function of aquaporins in human skin: is aquaporin-3 just a glycerol transporter? *Biochim Biophys Acta* 1758: 1034–42
- Brisson D, Vohl MC, St-Pierre J, Hudson TH, Gaudet D (2001) Glycerol: a neglected variable in metabolic processes? *Bioessays* 23:534–42

- Cao C, Wan S, Jiang Q, Amaral A, Lu S, Hu G et al. (2008) All-trans retinoic acid attenuates ultraviolet radiation-induced downregulation of aquaporin-3 and water permeability in human keratinocytes. *J Cell Physiol* 215:506–16
- Elias PM (2005) Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 125:183–200
- Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE, Wertz PW, Crumrine D, Sundberg JP et al. (2003) Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J Invest Dermatol* 120:728–37
- Frigeri A, Gropper MA, Umenishi F, Kawashima M, Brown D, Verkman AS (1995) Localization of MIWC and GLIP water channel homologs in neuromuscular, epithelial and glandular tissues. *J Cell Sci* 108:2993–3002
- Hara M, Ma T, Verkman AS (2002) Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery. *J Biol Chem* 277:46616–21
- Hara M, Verkman AS (2003) Glycerol replacement corrects defective hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7360–5
- Hara-Chikuma M, Sohara E, Rai T, Ikawa M, Okabe M, Sasaki S et al. (2005) Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J Biol Chem* 280:15493–6
- Hara-Chikuma M, Verkman AS (2006) Aquaporin-1 facilitates epithelial cell migration in kidney proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 17:39–45
- Hara-Chikuma M, Verkman AS (2008a) Aquaporin-3 facilitates epidermal cell migration and proliferation during wound healing. *J Mol Med* 86:221–31
- Hara-Chikuma M, Verkman AS (2008b) Prevention of skin tumorigenesis and impairment of epidermal cell proliferation by targeted aquaporin-3 gene disruption. *Mol Cell Biol* 28:326–32
- Hasegawa H, Lian SC, Finkbeiner WE, Verkman AS (1994) Extrarenal tissue distribution of CHIP28 water channels by in situ hybridization and antibody staining. *Am J Physiol* 266:C893–903
- Hu J, Verkman AS (2006) Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin water channels. *FASEB J* 20:1892–4
- Levin MH, Verkman AS (2006) Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal re-epithelialization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4365–72
- Ma T, Frigeri A, Hasegawa H, Verkman AS (1994) Cloning of a water channel homolog expressed in brain meningeal cells and kidney collecting duct that functions as a stilbene-sensitive glycerol transporter. *J Biol Chem* 269:21845–9
- Ma T, Hara M, Sougrat R, Verbavatz JM, Verkman AS (2002) Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3. *J Biol Chem* 277:17147–53
- Marchini G, Staabi B, Kankes K, Lonne-Rahm S, Østergaard M, Nielsen S (2003) AQP1 and AQP3, psoriasin, and nitric oxide synthases 1–3 are inflammatory mediators in erythema toxicum neonatorum. *Pediatr Dermatol* 20:377–84
- Martin P (1997) Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science* 276:75–81
- Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E (2007) Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J* 274:1393–418
- Nakakoshi M, Morishita Y, Usui K, Ohtsuki M, Ishibashi K (2006) Identification of a keratinocarcinoma cell line expressing AQP3. *Biol Cell* 98:95–100
- Nejsum LN, Kwon TH, Jensen UB, Fumagalli O, Frøkiaer J, Krane CM et al. (2002) Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:511–6
- Olsson M, Broberg A, Jernäs M, Carlsson L, Rudemo M, Suurkuula M et al. (2006) Increased expression of aquaporin 3 in atopic eczema. *Allergy* 61:1132–7

- Rawlings AV, Matts PJ (2005) Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol* 124:1099–110
- Rojek AM, Skowronski MT, Fu"chtbauer EM, Fu"chtbauer AC, Fenton RA, Agre P et al. (2007) Defective glycerol metabolism in aquaporin 9 (AQP9) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:3609–14
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS (2005a) Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature* 434:786–92
- Song Y, Sonawane N, Verkman AS (2002) Localization of aquaporin-5 in sweat glands and functional analysis using knockout mice. *J Physiol* 541:561–8
- Sugiyama Y, Ota Y, Hara M, Inoue S (2001) Osmotic stress upregulates aquaporin-3 gene expression in cultured human keratinocytes. *Biochim Biophys Acta* 1522:82–8
- Tagami H, Kobayashi H, Zhen XS, Kikuchi K (2001) Environmental effects on the functions of the stratum corneum. *J Invest Dermatol Symp Proc* 6:87–94
- Thiagarajah JR, Zhao D, Verkman AS (2007) Impaired enterocyte proliferation in aquaporin-3 deficiency in mouse models of colitis. *Gut* 56:1529–35
- Yuspa SH, Dlugosz AA, Denning MF, Glick AB (1996) Multistage carcinogenesis in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1:147–50
- Zheng X, Bollinger Bollag W (2003) Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 121:1487–95