

SINYAL BRADIKININ PADA COVID-19: TINJAUAN PUSTAKA

Fariz Nurwidya^{1*}, Itsna Arifatuz Zulfiyah², Moulid Hidayat³, Hario Baskoro⁴

^{1,4}Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

³Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

^{*})Email Korespondensi : fariz.nurwidya@ui.ac.id

Abstract: Bradykinin Signaling in COVID-19: Literature Review

The pathophysiology of COVID-19 involves complex inflammatory cellular and molecular signaling pathways. One of the possible pathways is the dysregulated bradykinin pathway. Bradykinin is a linear nonapeptide derived from kininogens that is distributed in different tissues and in plasma. Evidence suggests that there is enhanced production of bradykinin during inflammation. Clinical features, such as dry cough, are ascribed to increased bradykinin activity. Understanding the pathogenesis of COVID-19 is crucial for the development of new effective treatment approaches which interfere with bradykinin pathways. In this review, we are trying to reveal the role of bradykinin and its metabolites in the pathogenesis of COVID-19.

Keywords: Bradykinin, COVID-19, Inflammation

Abstrak: Sinyal Bradikinin Pada COVID-19: Tinjauan Pustaka

Patofisiologi COVID-19 melibatkan jalur persinyalan seluler dan molekuler kompleks terkait inflamasi. Salah satu jalur yang mungkin terlibat adalah jalur bradikinin yang mengalami disregulasi. Bradikinin adalah suatu nonapeptida linear derivat dari kininogen yang terdistribusi di berbagai jaringan dan di plasma. Bukti ilmiah memperlihatkan peningkatan produksi bradikinin pada inflamasi. Manifestasi klinis seperti batuk juga berhubungan dengan aktivitas bradikinin. Memahami patogenesis COVID-19 menjadi penting dalam upaya menemukan pendekatan baru pada terapi efektif yang melibatkan jalur bradikinin. Pada tinjauan pustaka ini, akan dibahas bagaimana peranan bradikinin dan metabolitnya pada patogenesis COVID-19.

Kata kunci: bradikinin, COVID-19, inflamasi

PENDAHULUAN

Biologi Bradikinin

Bradikinin (BK) adalah nonapeptida linear yang terdistribusi secara luas dalam plasma dan jaringan (Ghahestani *et al.*, 2020). Bradikinin merupakan molekul yang berperan penting dalam inflamasi. Bradikinin menyebabkan peningkatan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas, dan peningkatan nyeri (Garvin *et al.*, 2020). Bradikinin, bersama prostaglandin dan histamin, merupakan mediator vasodilatasi. Sitokin ini bekerja dengan cara merelaksasi otot polos pembuluh darah sehingga aliran darah dapat meningkat. Peningkatan aliran darah ini

menyebabkan rubor dan kalor. Selain itu, bradikinin dan prostaglandin E₂ (PGE₂) juga berperan dalam sensitisasi ujung saraf perifer yang merupakan reseptor nyeri atau dolor (Pirahanchi *et al.*, 2020). Pembentukan Bradikinin: Sistem Kalikrein-Kinin

Sistem kalikrein-kinin terdiri dari kininogen, enzim kalikrein, bradikinin, dan des-Arg⁹-bradikinin (DABK), yang merupakan metabolit aktif bradikinin (Mahmudpour *et al.*, 2020). Kalikrein, yang merupakan protease serin, memecah kininogen menjadi bradikinin dan DABK. Kininogen adalah protein multifungsional yang diturunkan dari α -2-globulin. Pada manusia, terdapat dua

jenis kininogen, yaitu kininogen dengan berat molekul kecil (*low molecular weight kininogen/LMWK* atau LK) dan kininogen dengan berat molekul besar (*high molecular weight kininogen/HMWK* atau HK) (Sharma, 2010).

Bradikinin diproduksi pada jaringan dan plasma. Kalikrein pada jaringan telah diproses intraseluler dan disekresikan dalam bentuk aktif. Kalikrein jaringan utamanya diproduksi di paru, pankreas, ginjal, kelenjar saliva, dan prostat. Kalikrein pada jaringan dapat memecah LK untuk menghasilkan kalidin (Lys-bradikinin) (Kaplan and Ghebrehwet, 2021). Kalikrein plasma bersirkulasi di darah dalam bentuk inaktif, yang sering disebut prekalikrein atau faktor Fletcher. Prekalikrein inaktif ini diubah menjadi kalikrein aktif oleh faktor Hageman (XIIa) dan faktor (XIIf) yang teraktivasi. Selain itu, kalikrein yang sudah teraktivasi oleh faktor XII juga dapat memberikan umpan balik positif dengan turun mengubah prekalikrein menjadi kalikrein aktif. Pada plasma, prekalikrein dan HK terdapat dalam bentuk kompleks, sedangkan faktor XIIa dan faktor XI bersirkulasi dalam bentuk yang terikat dengan HK. Faktor XI dapat diubah menjadi faktor XIa untuk berpartisipasi dengan kaskade koagulasi intrinsik. Kalirein yang telah diaktifkan oleh faktor XII kemudian dapat mengubah HK menjadi bradikinin dan DABK (Sharma, 2010; Kaplan and Ghebrehwet, 2021).

Kerja Bradikinin

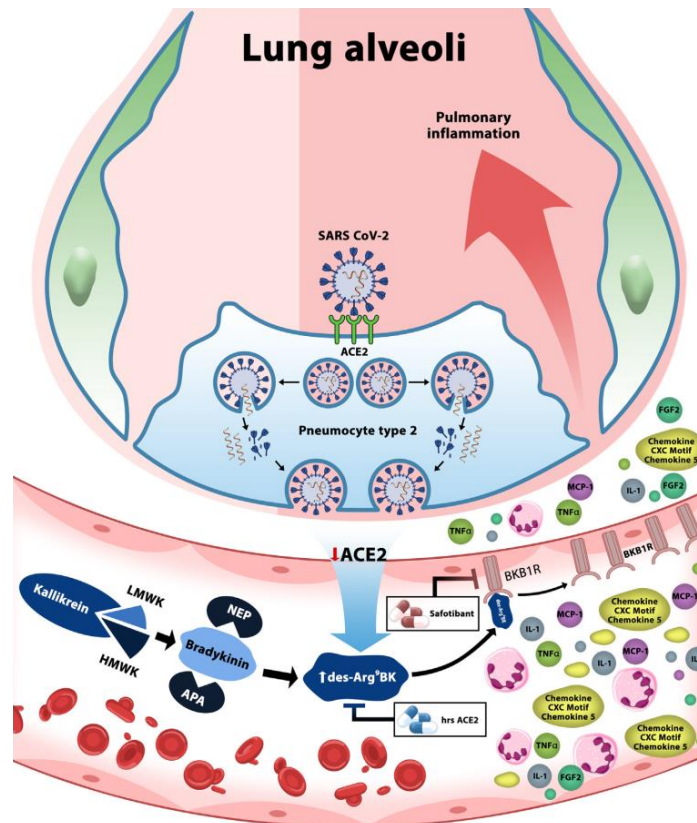
Bradikinin, produk aktif dari sistem kalikrein-kinin berinteraksi dengan dua jenis reseptor terhubung protein G, yaitu reseptor B1 bradikinin (B1R) dan reseptor B2 bradikinin (B2R). Ligan utama dari B1R adalah DABK, sedangkan ligan utama dari B2R adalah kalidin dan bradikinin (Hosseini *et al.*, 2021). B2R dieskspresikan pada seluruh jaringan

tubuh yang sehat dan memediasi berbagai respons fisiologis tubuh seperti vasodilatasi, retensi dan keseimbangan cairan, kontraksi otot polos, dan algesia (Lau *et al.*, 2020). Sebaliknya, B1R tidak ditemukan pada jaringan yang sehat, namun banyak diekspresikan pada sel yang mengalami trauma dan inflamasi (Qadri and Bader, 2018). Ekspresi B1R dapat meningkat akibat mediator inflamasi seperti lipopolisakarida, IL-1B, dan TNF- α , yang juga berhubungan dengan aktivitas NF- κ B pada jalur protein kinase teraktivasi mitogen (*mitogen-activated protein kinase/MAPK*) (Ghahestani *et al.*, 2020; Mahmudpour *et al.*, 2020). B1R dan B2R yang teraktivasi akan mengaktifkan molekul sinyal seperti protein kinase C dan fosfolipase, sekaligus *second messenger* lain seperti inositol-1,4,5,-trifosfat, diasilgliserol, kalsium, dan asam arahidonat. Molekul sinyal ini kemudian memodulasi produksi prostaglandin dan nitrit oksida, yang berperan dalam transduksi sinyal selanjutnya. Efek biologis aktivasi B1R dan B2R berbeda bergantung pada tipe sel (Lau *et al.*, 2020).

Pemecahan Bradikinin

Enzim pemecah bradikinin, yang disebut dengan kininase, ditemukan pada plasma, sel endotel, dan jaringan untuk meregulasi fungsi fisiologis kinin dalam tubuh (Sharma, 2010). Beberapa contoh kininase yang terdapat dalam tubuh adalah enzim pengkonversi angiotensin (*angiotensin-converting enzyme/ACE*) dan karboksipeptidase (Ghahestani *et al.*, 2020). ACE utamanya menginaktivasi bradikinin, yang merupakan ligan utama B2R (van de Veerdonk *et al.*, 2020). ACE2 dilaporkan dapat menginaktivasi DABK, namun tidak dapat mengaktifkan bradikinin (Sodhi *et al.*, 2018).

Bradikinin pada COVID-19



Gambar 1. Aksis ACE/DABK/B1R (Mahmudpour et al., 2020).

Beberapa penelitian telah membuktikan adanya peran disregulasi bradikinin terhadap patogenesis COVID-19. Ekspresi kininogen dan kalikrein ditemukan pada bilas paru pasien COVID-19, namun tidak ditemukan pada individu kontrol yang sehat. Begitu pula dengan peningkatan B1R (2.945 kali) dan B2R (207 kali) yang ditemukan pada pasien COVID-19. Sebagian besar enzim yang memecah bradikinin, termasuk ACE (-8 kali), ditemukan mengalami penurunan pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan kontrol. Jumlah faktor XII tidak berbeda antara pasien COVID-19 dengan kontrol, namun gen SERPING1 (-33 kali) yang mengkode inhibitor C1 yang menghambat faktor XII dilaporkan mengalami penurunan dibandingkan kontrol. Seluruh bukti ini membuktikan kemungkinan peran badai bradikinin terhadap patogenesis COVID-19 (Garvin et al., 2020; Maglakelidze, Manto, and Graig, 2020).

Inflamasi SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel tipe II alveolus paru melalui protein S (*spike*) virus yang berikatan dengan ACE2 yang diekspresikan di permukaan sel. Protease serum transmembran menyebabkan virus dapat masuk ke dalam sel (Kaplan, 2021). Translokasi kompleks SARS-CoV-2 dengan ACE2 ke dalam menyebabkan penurunan jumlah ACE2 dalam permukaan sel. ACE2 yang masuk ke dalam sel akan kehilangan fungsi enzimatis normalnya. Hal ini menyebabkan penurunan produk enzimatis ACE2, yang salah satunya adalah Angiotensin-(1-7). Angiotensin-(1-7), yang bekerja melalui reseptor Mas (MasR), merupakan enzim katalitik yang berperan dalam pemecahan bradikinin. Penurunan produksi Ang 1-7 ini dapat meningkatkan kadar bradikinin, yang kemudian dapat memicu timbulnya inflamasi dan koagulopati pada pasien COVID-19. Selain itu, Ang 1-7 juga berperan penting dalam menjaga

integritas berbagai sel dan sistem organ yang diketahui terlibat dalam patofisiologi COVID-19, seperti sel alveolus paru, makrofag, pembuluh darah, kardiovaskular, gastrointestinal, dan jaringan ginjal (Abassi *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya pada mencit yang defisit ACE2 menunjukkan bahwa penurunan fungsi ACE2 di paru dapat menyebabkan perburukan inflamasi yang diinduksi oleh aspirasi asam atau lipopolisakarida (Imai *et al.*, 2005). Aktivasi B1R, dan sedikit B2R, dapat meningkatkan penarikan neutrofil ke jaringan melalui pelepasan kemokin CXCL5 (Mahmudpour *et al.*, 2020). Penelitian lain melaporkan bahwa rasio neutrofil dibandingkan dengan limfosit pada pasien COVID-19 mengalami peningkatan. Peningkatan rasio ini berbanding lurus dengan derajat beratnya gejala pasien. Hal ini dapat menunjukkan kemungkinan adanya peran bradikinin dan DABK terhadap keparahan penyakit pasien (Curran, Rivera and Kopp, 2020). Selain itu, aktivasi B1R juga memicu pelepasan berbagai macam sitokin, seperti IL-1, IL-6, IP-10, MCP-1, TNF- α , dan lainnya, yang kemudian dapat berakibat pada terjadinya badai sitokin (Kaplan, 2021). Badai sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan multiorgan, termasuk sindroma distres pernapasan akut yang merupakan penyebab mortalitas paling banyak pada pasien COVID-19 (Kim *et al.*, 2021).

Oleh karena itu, beberapa peneliti menyarankan penggunaan obat dengan target aksis ACE2/DABK/B1R, seperti safotiban, sebagai salah satu terapi potensial untuk mencegah dan mengontrol pasien COVID-19 dengan sindroma distres pernapasan akut. Uji klinis fase II telah dilakukan pada beberapa antagonis B1R, namun hingga saat ini, belum ada regimen yang disetujui untuk penggunaan klinis (Mahmudpour *et al.*, 2020).

B2R juga mentransduksikan sinyal melalui NF- κ B untuk menginduksi produksi sitokin dan mengaktifkan COX-2, yang menyebabkan produksi prostaglandin. Protein S dan protein S pada SARS-CoV juga dilaporkan dapat

mengaktifkan COX-2 melalui sinyal dependen dan independen kalsium. Pemberian obat antiinflamasi non steroid (OAINS) pada pasien COVID-19 dilaporkan dapat menginduksi produksi ACE2 dan memperbaiki inflamasi yang terjadi. Akan tetapi, sebagian besar OAINS merupakan inhibitor non-selektif COX-1 dan COX-2 sehingga penemuan ini tidak dapat digunakan sebagai bukti yang mendukung peran inhibisi COX-2 selektif terhadap peningkatan produksi ACE2 (Curran, Rivera and Kopp, 2020; Russel *et al.*, 2020).

Gejala Pernapasan

Bradikinin dapat menstimulasi refleks batuk, menginduksi bronkokonstriksi, dan meningkatkan resistensi saluran napas melalui aktivasi B2R. Bradikinin dapat meningkatkan responsivitas saluran napas terhadap senyawa peptida kation. Inhalasi senyawa peptida kation ini dapat menyebabkan kontraksi pada otot polos bronkus pada pasien asma. Berdasarkan penelitian preklinis, induksi konstriksi saluran napas dapat dihambat dengan memblok B2R. Senyawa dengan efek inhibisi ACE dapat berkompetisi dengan bradikinin untuk berikatan dengan situs pengikatan ACE, sehingga mengurangi degradasi bradikinin yang menyebabkan bradikinin aktif meningkat jumlahnya pada sirkulasi dan jaringan. Walaupun demikian, peran bradikinin terhadap gejala saluran napas COVID-19 yang spesifik masih belum banyak diteliti (Ghahestani *et al.*, 2020).

Kerusakan Paru Lokal

Sebelumnya, edema paru dihubungkan dengan ACE2. Edema paru akibat disfungsi ACE2 diyakini disebabkan karena adanya peningkatan tekanan hidrostatik yang disebabkan oleh vasokonstriksi pembuluh darah paru. Akan tetapi, hipotesis ini terbukti salah setelah penelitian membuktikan bahwa tidak ada perbedaan tekanan hidrostatik yang tercatat pada paru yang mengalami edema dibandingkan dengan paru sehat. Di sisi lain, bradikinin juga telah diketahui dapat menyebabkan relaksasi otot polos. DABK yang

teraktivasi pada saat inflamasi, selain dapat menyebabkan relaksasi otot polos, juga dapat menstimulasi produksi berbagai sitokin inflamasi yang semakin memperberat peningkatan permeabilitas vaskular. Dengan kata lain, bradikinin dan DABK memiliki efek kuat dalam menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Walaupun peran bradikinin pada COVID-19 belum banyak diketahui, pengetahuan ini menjadi dasar hipotesis bahwa kerusakan lokal pada paru yang ditemukan pada COVID-19 disebabkan oleh edema lokal pada lokasi inflamasi. Selain itu, inhibisi pada ACE, yang memiliki efek samping berupa peningkatan kadar bradikinin, juga dihubungkan dengan angioedema sistemik akibat kebocoran kapiler (van de Veerdonk *et al.*, 2020).

Menariknya, ACE2 tidak menginaktivasi bradikinin, namun dapat menginaktivasi DABK, yang merupakan ligan poten B1R dalam paru. Normalnya, ACE2 dapat menjadi agen protektif melawan edema paru, terutama pada saat inflamasi. Ketika infeksi SARS-CoV-2 terjadi, jumlah ACE2 akan menurun sehingga efek proteksi ini juga turut berkurang. Selain itu, infeksi dan kebocoran plasma akibat kerusakan jaringan terjadi akan mengaktifkan kalikrein jaringan sebagai respons inflamasi bawaan. Bradikinin yang terbentuk dari kalikrein jaringan ini akan mengaktifkan kalikrein plasma lokal dan menyebabkan formasi bradikinin dan DABK. Teraktivasinya baik B1R maupun B2R ini kemudian menyebabkan edema lokal dan memperberat kerusakan paru yang terjadi (van de Veerdonk *et al.*, 2020).

Potensi Terapi Target Bradikinin

Icatiban

Icatiban asetat (Firazyr) merupakan inhibitor sintetik dan selektif B2R. Icatiban telah disetujui oleh FDA sebagai terapi episode angioedema pada pasien dengan angioedema hereditas (Bas *et al.*, 2015). Administrasi icatiban dapat mengurangi gejala angioedema dan meningkatkan gejala klinis pada seluruh pasien dalam waktu 0,5-11 jam. Pada

40% pasien, tujuan terapeutik dapat dicapai kurang dari 4 jam setelah administrasi. Icatiban diberikan sebanyak 30 mg melalui injeksi subkutan. Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi plasma maksimal adalah 1,79 jam dengan konsentrasi plasma maksimal sebesar 405 ng/ml. beberapa efek samping yang ditemukan adalah peningkatan enzim hepar, reaksi lokal pada situs injeksi, pusing, sakit kepala, mual, dan demam (Hosseini *et al.*, 2021).

Ecalantida

Ecalantida merupakan inhibitor kalikrein rekombinan yang dibuat dalam vial 3 ml dan telah disetujui sebagai terapi angioedema hereditas. Protein ini dapat mencegah produksi bradikinin dari kininogen. Uji klinis terkontrol bernama EDEMA baru-baru ini membuktikan bahwa administrasi 40 mg/m² ecalantida dapat memperbaiki gejala angioedema dalam waktu 4 jam. Administrasi melalui subkutan dilaporkan memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan intravena. Efek samping yang umum dilaporkan adalah nyeri kepala, mual, reaksi lokal pada situs injeksi, dan demam, sedangkan efek samping lain yang lebih jarang dilaporkan adalah reaksi hipersensitivitas dan anafilaksis (Hosseini *et al.*, 2021).

Lain-lain

Selain dua obat di atas, obat lain yang juga bekerja pada sistem kalikrein-kinin dapat dikembangkan sebagai pilihan terapi COVID-19. Salah satunya adalah inhibitor B1R, misalnya safotiban, yang lebih spesifik menyebabkan inflamasi dibandingkan dengan B2R. Akan tetapi, terapi yang menargetkan B1R ini hingga saat ini belum ada yang disetujui untuk digunakan secara klinis. Agen lain yang berfungsi untuk meningkatkan kadar aminopeptidase-P (APP), enzim yang mendegradasi bradikinin dan DABK, juga dapat diuji untuk digunakan sebagai terapi COVID-19 (Roche and Roche, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Abassi, Z. *et al.* (2021). Kinins and chymase: the forgotten components of the renin-angiotensin system and their implications in COVID-19 disease. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. 320(3):L422–9. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00548.2020>.
- Baş, M. *et al.* (2015). A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor-Induced Angioedema. *New England Journal of Medicine*. 372(5):418–25. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312524>
- Curran, C.S., Rivera, D.R., and Kopp, J.B. (2020). COVID-19 Usurps Host Regulatory Networks. *Frontiers in Pharmacology*. 11:1278. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01278>.
- Garvin, M.R., *et al.* (2020). A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife*. 9:e59177. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>.
- Ghahestani, S.M., *et al.* (2020). Bradykinin as a Probable Aspect in SARS-Cov-2 Scenarios: Is Bradykinin Sneaking out of our Sight? *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 19(S1):13-17. Available at: [https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i\(s1.r1\).2850](https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i(s1.r1).2850).
- Hosseini, L. *et al.* (2020). Bradykinin System: A Therapeutic Goal for COVID-19. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 10(1):e108554. Available from: <https://doi.org/10.5812/pedinfect.108554>
- Imai, Y. *et al.* (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 436(7047):112–6. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature03712>.
- Kaplan, A.P. and Ghebrehiwet, B. (2021). Pathways for bradykinin formation and interrelationship with complement as a cause of edematous lung in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 147(2):507–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.033>.
- Kim, J.S., *et al.* (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 11(1):316–29. Available at: <https://doi.org/10.7150/thno.49713>.
- Lau, J., *et al.* (2020). A Systematic Review of Molecular Imaging Agents Targeting Bradykinin B1 and B2 Receptors. *Pharmaceuticals*. 13(8):199. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph13080199>.
- Maglakelidze, N., Manto, K.M., and Craig, T.J. (2020). A Review: Does Complement or the Contact System Have a Role in Protection or Pathogenesis of COVID-19? *Pulmonary Therapy*. 6(2): 169–176. Available at: <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00118-5>.
- Mahmudpour, M., *et al.* (2020). COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 133:155151. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151>.
- Pirahanchi, Y., and Sharma, S. (2020). Physiology, bradykinin. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537187/>
- Qadri, F., and Bader, M. Kinin B1 receptors as a therapeutic target for inflammation. *Expert Opinion on Therapeutics Targets*. 22(1):31–44. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1409724>.

- Roche, J.A., and Roche, R (2020). A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB Journal*.34(6):7265–9. <https://doi.org/10.1096/fj.202000967>.
- Russell, B., *et al.* (2020). COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicalsecience*. 14: 1023. Available from: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023>.
- Sharma, J. (2010). Activation of the bradykinin system by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *European Journal of Inflammation*. 8(2):55–61. Available at: <https://doi.org/10.1177/1721727X1000800201>.
- Sodhi, C.P., *et al.* (2018). Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg⁹ bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 314(1):L17–31. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016>.
- van de Veerdonk, F.L., *et al.* (2020). Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife*. 9:e57555. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.57555>.