

Jalur Pensinyalan TGF- β sebagai Target Terapeutik: Inovasi dalam Pengendalian Pertumbuhan dan Invasi Kanker

Fatiha Kamilah
fatihakamilah@apps.ipb.ac.id

Pensinyalan TGF- β ditransduksi melalui jalur Smad dan non-Smad. Jalur ini dimediasi oleh ligan TGF- β , reseptor tipe 1 dan tipe 2 dan protein Smad atau non-Smad, termasuk Akt, *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) 1/2 dan p38 *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK).³⁵ TGF- β diproduksi sebagai suatu kompleks dalam keadaan tidak aktif 'laten' dan dapat diaktifkan dengan adanya integrin, *metalloproteinase*, *Matrix Metalloproteinase* (MMP)-9 dan MMP-2. Terdapat mekanisme aktivasi lainnya, seperti dengan protein matriks ekstraseluler, trombospondin dan integrin $\alpha\beta 6$ yang dapat mengatur aktivitas TGF- β melalui perubahan konformasi. Sel tumor dilengkapi dengan berbagai macam mekanisme tersebut sehingga mampu mengaktifkan TGF- β secara lokal. Ligan TGF- β dapat berikatan dengan TGF β R2 dengan afinitas tinggi setelah diaktivasi oleh metaloproteinase. Pengikatan ligan menyebabkan pembentukan kompleks reseptor aktif heterotetramerik yang menghasilkan fosforilasi TGF β R1 oleh TGF β R2. Kemudian akan mengaktifasi Smad2 dan Smad3 (R-Smads), Smad 2/3 yang telah teraktivasi akan membentuk kompleks R-Smads-co-Smad dengan Smad4 (co-Smad), yang kemudian akan berinteraksi dengan berbagai macam faktor transkripsi dan co-aktivator transkripsi yang kemudian akan meregulasi transkripsi dari suatu gen target. Pensinyalan melalui jalur Smad4 berperan dalam penekanan tahap awal perkembangan tumor, dengan cara menginduksi penghentian siklus sel dan apoptosis, dimana fungsi Smad4 pada cek poin G1/S ialah untuk menahan sel pada fase G1, yang kemudian mengarah pada penghentian siklus sel. Beberapa faktor penghambat CDK seperti p15, p21 dan p27 juga terlibat dalam proses ini. Seperti contohnya faktor transkripsi FOXO dapat mempromosikan transkripsi dari p15 dan p21. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa jalur TGF- β /Smad dapat meningkatkan ekspresi p27 [1].

TGF- β juga dapat mengaktifkan jalur pensinyalan non-kanonikal yang juga disebut dengan jalur non-Smad. Dimana pada pensinyalan ini, TGF- β mengaktifkan berbagai macam jalur untuk mendukung terjadinya proliferasi, invasi dan metastasis sel tumor melalui aktivasi jalur Erk/MAPK dan jalur *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K)/Akt. Jalur non-Smad ini bekerja secara mandiri atau bersamaan dengan kompleks Smad untuk mengatur fungsi TGF- β . Seperti salah satu contohnya, aktivasi pada pensinyalan Akt oleh TGF- β 1 telah terbukti meningkatkan proliferasi sel. Reseptor TGF- β dapat mengaktifkan MMPs, p38 MAPK dan *Zinc Finger E-box-binding homeobox 1* (ZEB1), ZEB2, Snail dan Slug yang mengarah ke EMT, yang diperlukan untuk invasi dan metastasis sel kanker. TGF- β juga dapat mengatur ekspresi gen target melalui jalur pensinyalan MAPK. Ras/Raf/Erk 1/2 dapat meregulasi jalur TGF- β /Smad4 dengan menghambat translokasi Smad2 dan Smad3 ke nukleus, serta dengan cara mendegradasi Smad4, yang kemudian menyebabkan inisiasi pembentukan kompleks AP-1 pada promotor TGF- β 1 dan akan meningkatkan transkripsi dan sekresi dari TGF- β 1. Jalur PI3/Akt dapat menekan T- β RI melalui Smad3 yang akan dihambat oleh mTOR. Selain itu, AKT dapat secara langsung memfosforilasi FOXO dan menahan agar tetap berada didalam

sitoplasma, untuk mencegah pengikatan dengan promotor p27 dan p21 di nukleus, yang kemudian menyebabkan penghambatan pensinyalan jalur TGF- β /Smad4 [2].

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, TGF- β dapat menghambat pembelahan sel dengan menahan sel dalam fase G1 melalui peningkatan ekspresi penghambat *cyclin dependent kinase* (cdk) seperti p15 dan p21. Namun, sel tumor dapat menghindari proses ini dengan menurunkan regulasi dari p15 dan p21/WAF1/CIP1 melalui interaksi Myc/Smad3 bersamaan dengan aktivasi jalur P13-AKT, yang mencegah terbentuknya kompleks FOXO dan Smad3. Aktivasi Ras/MAP kinase yang juga diaktifkan dapat menghindari penekanan oleh TGF- β dan menginduksi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Sel tumor menjadi resisten terhadap aktivitas sitostatik TGF- β dengan terjadinya mutasi diberbagai komponen jalur pensinyalan reseptor termasuk T β RII, T β RI, Smad2 dan Smad4 yang menyebabkan resistensi terhadap efek penekanan tumor dari TGF- β [3]. Mutasi gen paling umum diamati pada T β RII karena urutan pengkodean yang mengandung 10 area nukleotida adenin yang berurutan sehingga membuat area tersebut menjadi lokasi yang sering terjadi mutasi. Mutasi T β RI lebih jarang terjadi dibandingkan mutasi pada T β RII, dan paling sering terjadi pada kanker ovarium, payudara dan pankreas. Mutasi protein Smad diketahui juga terlibat dalam mendukung terjadinya perkembangan tumorigenesis dengan mutasi yang lebih sering terjadi pada Smad4 dibandingkan dengan Smad2, yang merupakan jenis mutasi *missense* atau hilangnya heterozigositas pada kromosom 18q37 dan telah diamati pada kanker pankreas dan jenis kanker lainnya. Skema gambaran umum terkait efek TGF- β pada lingkungan mikro tumor (TME), diawali dengan TGF- β laten yang terekspresi dalam jumlah tinggi di TME dan bila diaktivasi secara lokal oleh integrin atau metaloprotease, TGF- β dapat mempengaruhi sel secara lokal. TGF- β menginduksi aktivasi CAF yang akan membentuk penghalang fisik disekitar TME yang dapat menghambat masuknya sistem imun. CAF sendiri juga akan memproduksi TGF- β dalam jumlah tinggi. Selain itu, molekul imunomodulator lain yang nantinya juga dapat meningkatkan lingkungan yang bersifat immunosupresif akan diregulasi oleh sel tumor dan sel imun disekitarnya, seperti contohnya PD-L1 dan IDO. Jumlah TGF- β yang tinggi akan meningkatkan motilitas sel tumor yang mengarah ke fenotipe invasif [4].

TGF- β berperan ganda dalam perkembangan kanker. Pada tahap awal, jalur ini membantu menghentikan pertumbuhan tumor dengan memperlambat pembelahan sel dan memicu kematian sel. Namun, pada tahap lanjut, TGF- β justru mendukung penyebaran kanker dengan meningkatkan kemampuan sel tumor untuk tumbuh, menyerang jaringan lain, dan bermetastasis. Sel kanker dapat menghindari efek penghambatan TGF- β melalui mutasi atau perubahan mekanisme pensinyalan. Di lingkungan sekitar tumor, TGF- β menciptakan kondisi yang melemahkan respons imun tubuh, sehingga kanker lebih mudah berkembang. Hal ini menjadikan TGF- β target penting untuk terapi kanker yang lebih efektif.

Referensi

- [1] Bulk JVD, M NFCC dan Dijke, PT. Therapeutic targeting of TGF- β in cancer: hacking master switch of immune suppression. *Clinical Science*. (2021). 135: 35-52.
- [2] Yoshimoto T, Fujita T, Kajiya M, Matsuda S, Ouhara K, Shiba H and Kurihara H: Involvement of smad2 and Erk/Akt cascade in TGF- β 1-induced apoptosis in human gingival epithelial cells. *Cytokine* 75: 165-173, 2015.
- [3] Dutta A, Li J, Fedele C, Sayeed A, Singh A, Violette SM, Manes TD and Languino LR:

$\alpha v\beta 6$ integrin is required for TGF β 1-mediated matrix metalloproteinase2 expression. Biochem J 466: 525-536, 2015.

- [4] Mir FA, Contreras-Ruiz L and Masli S: Thrombospondin1-dependent immune regulation by transforming growth factor- β 2-exposed antigen-presenting cells. Immunology 146 547-556, 2015