

## **TGF- $\beta$ sebagai Mediator Utama dalam Penghindaran Sistem Imun: Dinamika Sel T CD4, CD8, Treg, dan sel NK pada Kanker Tahap Akhir**

Fatiha Kamilah

[fatihakamilah@apps.ipb.ac.id](mailto:fatihakamilah@apps.ipb.ac.id)

TGF- $\beta$  merupakan sitokin munosupresif yang dikarakterisasi dengan baik serta dapat memodulasi fungsi sel imun didalam TME [1]. Seperti contohnya, TGF- $\beta$  menghambat aktivasi sel T efektor dengan mengurangi masuknya  $\text{Ca}^{2+}$ , sehingga mencegah ekspresi faktor transkripsi tertentu, termasuk Nuclear Factor of Activated T Cells (NFATc), T-bet dan GATA-3, yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel T. TGF- $\beta$  bersama dengan IL-2 menginduksi faktor transkripsi FOXP3 didalam sel T CD4 naif, yang pada akhirnya akan menginisiasi diferensiasi sel T CD4 naif menjadi sel T Regulator (Treg). Dengan adanya IL-2, aktivasi protein Smad yang diinduksi TGF- $\beta$  menyebabkan perekrutan NFAT ke promotor gen FOXP3, yang kemudian menginduksi ekspresi FOXP3 mRNA [2]. TGF- $\beta$  juga dapat menekan fungsi sel dendritik (DC), yang merupakan Antigen Presenting Cell (APC) untuk menghambat presentasi antigen dengan menekan ekspresi Major Histocompatibility Complex Class II (MHCII). Selain itu, peningkatan pensinyalan TGF- $\beta$  akan menyebabkan meningkatnya Inhibitor of Differentiation 1 (Id1) yang mengganggu proses diferensiasi seluler dari DC menjadi Immature Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC) yang bersifat imunosupresif diberbagai jenis tumor. TGF- $\beta$  juga diketahui dapat menghambat perkembangan, diferensiasi dan aktivasi sel Natural Killer (NK) [3].

Respon sel T yang paling menonjol dan memiliki karakteristik paling baik terhadap kanker dimediasi oleh sel dari subset Th1. Sel T naif yang dikultur dengan TGF- $\beta$  tidak dapat berdiferensiasi menjadi Th1. Sebaliknya, tikus yang kekurangan TGFBR2 khususnya pada sel T menunjukkan peningkatan respon Th1. TGF- $\beta$  memberi sinyal pada fase awal aktivasi sel T dengan menekan stimulasi T cell receptor (TCR) yang dipicu oleh masuknya  $\text{Ca}^{2+}$ . Konsisten dengan temuan tersebut, sel T mutan TGFBR2 menunjukkan adanya peningkatan kepekaan terhadap stimulasi dan diferensiasi menjadi sel Th1. Selain itu, pensinyalan TGF- $\beta$  dapat menghambat diferensiasi sel T dengan menghambat 2 faktor transkripsi pada Th1, yaitu T-bet dan STAT4. Blokade aktivasi STAT4 dapat menghambat produksi Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) selama fase priming. Selain menghambat diferensiasi sel Th1, TGF- $\beta$  juga dapat menghambat proliferasi sel T dan fungsi efekturnya. Studi awal menunjukkan bahwa selama fase priming, TGF- $\beta$  menekan ekspresi IL-2, yang merupakan sitokin yang dapat menstimulasi aktivasi dan proliferasi sel T  $\text{CD4}^+$ . Efek ini dimediasi oleh Smad3 dan Smad4 dalam hubungannya dengan kofaktor TOB1. Percobaan in vivo menggunakan model tikus yang dimodifikasi secara genetik menunjukkan bahwa perubahan utama sel T  $\text{CD4}^+$  dan  $\text{CD8}^+$  yang kekurangan TGF $\beta$ R2 dapat meningkatkan aktivasi T cell Receptor (TCR) terhadap stimulasi antigenik yang lemah. Sel T yang kekurangan TGF $\beta$ R2 menunjukkan peningkatan fenotipe dan fungsi efektor, seperti terekspresinya reseptor KLRG1 dan produksi Granzim-B dan IFN- $\gamma$ . Pensinyalan TGF- $\beta$  secara langsung juga dapat menghambat fungsi sitotoksik dari sel T  $\text{CD8}^+$ . Secara mekanis, Smad yang distimulasi TGF- $\beta$  bersama dengan faktor transkripsi ATF1 dapat menekan promotor beberapa gen yang melibatkan fungsi sitotoksik sel T  $\text{CD8}^+$  termasuk Granzim-B dan

IFN- $\gamma$ . Studi lain menunjukkan peranan TGF- $\beta$  didalam TME dalam menekan respon Th1 sebagai anti-tumor. Tikus transgenik yang direkayasa dengan menghambat atau menghilangkan TGF $\beta$ R2 pada Sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> menyebabkan sel T menjadi resisten terhadap pembentukan tumor dan fenomena ini berkaitan dengan ekspansi dari sel T CD8<sup>+</sup> yang reaktif terhadap tumor. Dalam model genetik asli dari kanker prostat, TGF- $\beta$ 1 yang disekresikan oleh sel T terbukti memediasi penghindaran tumor dari sistem imun adaptif. Represi dari eomesodermin (EOMES), homolog T-bet yang merupakan salah satu gen yang diperlukan untuk menjalankan fungsi efektor yang dimiliki oleh sel T sitotoksik, juga berkorelasi dengan penghindaran sistem imun yang dilakukan oleh TGF- $\beta$  pada model tikus melanoma [4].

Treg dapat menekan fungsi sel T efektor untuk mempertahankan homeostasis sistem imun dimana keberadaan sel Treg pada jaringan normal berada pada frekuensi yang rendah. Namun, jumlahnya akan meningkat pada banyak kanker, dimana sel Treg akan meningkatkan toleransi terhadap keberadaan sel tumor dan pada akhirnya memfasilitasi penghindaran sistem imun. TGF- $\beta$  merupakan kunci untuk meregulasi kerja sel T. Sebagai contoh, sel T CD4<sup>+</sup> perifer yang distimulasi secara suboptimal akan menghasilkan TGF- $\beta$  yang nantinya akan mendorong diferensiasi menjadi sel Treg. TGF- $\beta$  bekerjasama dengan IL-2 menyebabkan sel T CD4<sup>+</sup> naif memiliki fenotipe sebagai supresor dengan memicu ekspresi FOXP3, yang merupakan faktor transkripsi utama dari sel Treg. Ekspresi FOXP3 berkorelasi dengan level TGF- $\beta$  pada melanoma kulit dan kanker payudara, dan bukti ekstensif menunjukkan bahwa karakteristik lingkungan yang kaya TGF- $\beta$  pada kanker stadium akhir mendorong diferensiasi sel T naif menjadi sel Treg. Kadar TGF- $\beta$  yang tinggi yang disekresikan oleh sel kanker juga dapat menginduksi diferensiasi sel Treg pada sel T CD4 naif pada model kanker pankreas. Selain itu, TGF- $\beta$  dengan prostaglandin E2 dapat memicu transdiferensiasi sel Th17 menjadi sel Treg pada tumor. Sebaliknya, penghambatan pada pensinyalan TGF- $\beta$  dan VEGF secara sinergis dapat mengurangi jumlah sel Treg dan mengembalikan kepekaan terhadap proses terapi dengan menggunakan anti PD-1 dan anti CTLA-4. Sebagai tambahan untuk menginduksi sel Treg, TGF- $\beta$  digunakan oleh sel Treg untuk menekan respon sistem imun lain yang berperan sebagai anti tumor [5].

Sel dendritik merupakan pusat dalam regulasi respon imun yang dimediasi oleh sel Th1 dan sel Treg oleh pensinyalan TGF- $\beta$ . Sel dendritik adalah antigen presenting cell (APC) yang memiliki peranan yang sangat penting dalam menekan pertumbuhan tumor. TGF- $\beta$  dapat menghambat kemampuan presentasi antigen sel dendritik secara in vitro dengan menekan ekspresi gen MHC-II. Dalam model tumor, sel kanker mempengaruhi sel dendritik untuk mensekresikan TGF- $\beta$ , yang pada akhirnya mendorong perolehan fenotipe Treg oleh sel T CD4<sup>+</sup>. Selain itu didalam TME, sel dendritik akan berdiferensiasi menjadi sel myeloid imatur dengan fungsi sebagai penekan sistem imun, fenotipik ini dimediasi oleh ID1 pada pensinyalan TGF- $\beta$ .<sup>44</sup> Program tolerogenik oleh sel dendritik sebagian dimediasi oleh induksi molekul imunosupresor berupaIDO dan arginase pada pensinyalan TGF- $\beta$ . Dalam model kanker payudara melanoma, pensinyalan TGF- $\beta$  memediasi penghindaran sistem imun dengan meningkatkan regulasi IDO di sel dendritik plasmositoid dan kemokin CCL22 di sel dendritik

myeloid. Sel dendritik dengan tipe ini dapat memfasilitasi infiltrasi sel Treg dan menekan kerja sistem imun lain [5].

## Referensi

- [1] Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llergo A, Badia-Ramentol J, Iglesias M, et al. TGF $\beta$  drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 2018;554:538-43.
- [2] Fang P, Li X, Dai J, Cole L, Camacho JA, Zhang Y, et al. Immune cell subset differentiation and tissue inflammation. *J Hematol Oncol* 2018;11:97.
- [3] Fiori ME, Di Franco S, Villanova L, Bianca P, Stassi G, De Maria R. Cancer-associated fibroblasts as abettors of tumor progression at the crossroads of EMT and therapy resistance. *Mol Cancer* 2019;18:70.
- [4] Budhu, S., Schaer, D.A., Li. Y., Toledo-Crow, R., Panageas, K., Yang, X., Zhong, H., Houghton, A.N., Silverstein, S.C., Merghoub, T., dan Wolchock, J.D. (2017). Blockade of surface-bound TGF- $\beta$  on regulatory Tcells abrogates suppression of effector T cell function In the tumor microenvironment. *Sci. Signal*.
- [5] Papaspyridonos, M., Matei, I., Huang, Y., do Rosario Andre, M., Brazier Mitouart, H., Waite, J.C., Chan, A.S., Kalter, J., Ramos, I., Wu, Q. (2015). Id1 supresses anti-tumor immune responses and promotes tumour progression by impairing myeloid cell maturation. *Nat. Commun.* 6, 6840.