

MIKRO ENVIROMENT TUMOR

**Oleh Chodidjah
April 2018**

Microenviromen Tumor

- **Mikroenviromen kanker merupakan progresi tumor.**
- **Saat ini dipelajari mikroenviromen kanker untuk pengembangan terapi.**

- **Mikro environmen kanker terdiri dari ECM (Extra Celluler Matrix) dan sejumlah tipe sel meliputi:**
- **sel endotel**
- **sel sistem imun,**
- **fibroblast (Cancer Associated Fibroblast)**
- **sel lemak (adiposit).**

- Sel Endotel memegang peranan pada pertumbuhan dan fungsi dari pembuluh darah dan pembuluh limfe.
- Proliferasi sel endotel, mengawali proses angiogenesis pada keganasan
- VEGF merupakan regulator angiogenesis.

Sel ENDOTEL

- Sel endotel merupakan pembatas antara darah dan rongga ekstrasvaskuler.
- Permukaannya tidak lengket sehingga dapat mencegah adesi sel, koagulasi dan kebocoran cairan intravaskuler.
- Menghasilkan komponen vasodilator (prostasiklin) dan vasokonstriktor (endotelin)
- Sel endotel memerlukan kontak dengan matrik ekstra sel yang di sebut molekul adesi

- Bila SE rusak akan mudah menimbulkan agregasi trombosit dan leukosit.
- Beberapa molekul adhesi pada SE adalah:
 - Selektin
 - ICAM-1
 - ICAM-2
 - VCAM

- Yang termasuk ECM :
kolagen, glikoprotein, proteoglikan.
- **Berbagai keganasan mempunyai mekanisme resisten terhadap sistem imun dari host dan dapat merusak sistem imun melalui berbagai mekanisme**

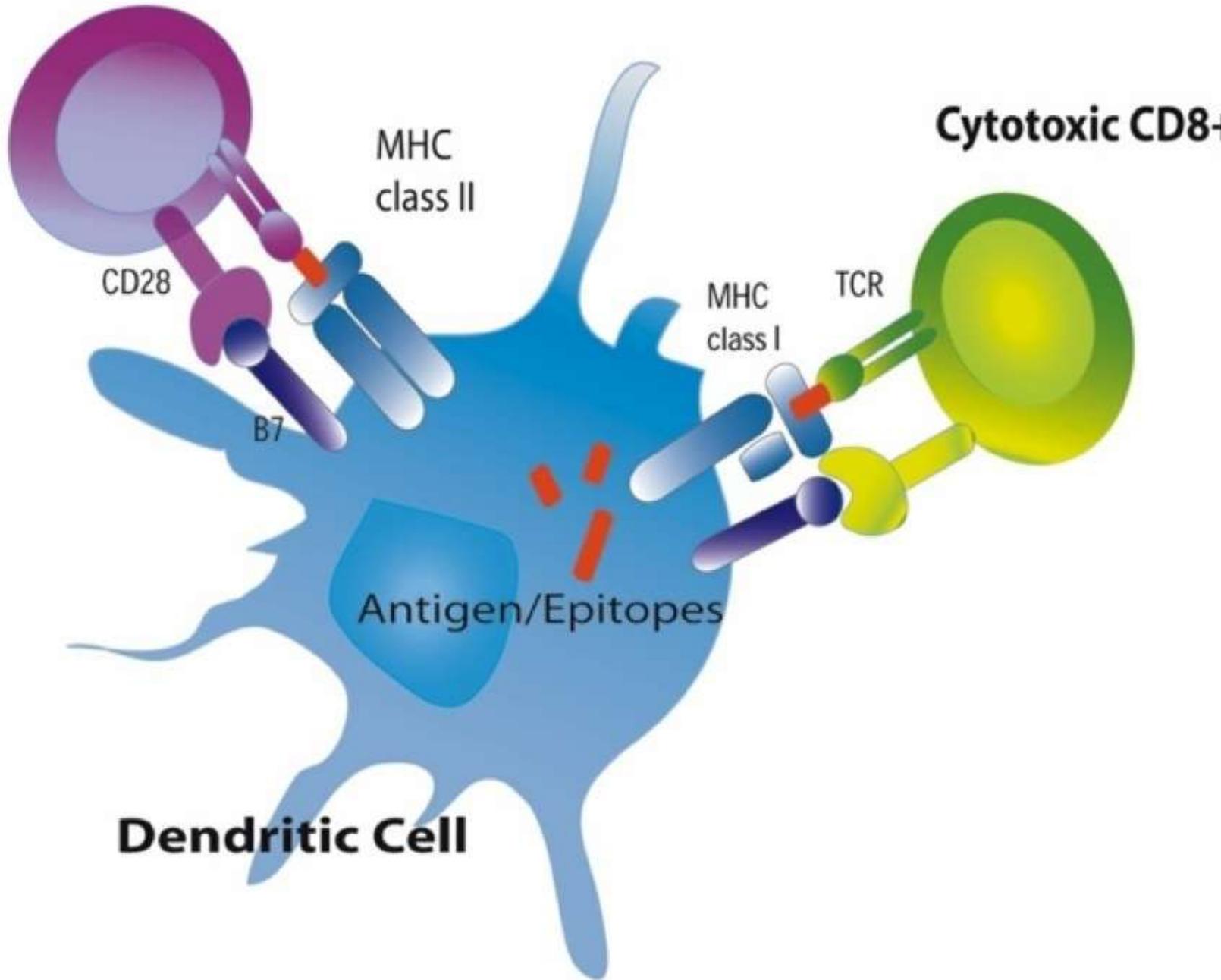
- **Respon imun terhadap kanker, terdapat penekanan secara selektif terhadap sistem imun sehingga dapat meningkatkan pertumbuhan dari sel kanker, ini disebut sebagai tumor editing**
- **Beberapa mekanisme dari tumor editing/sel kanker lolos dari sistem imun yaitu antigen tumor menginduksi toleransi sistem imun spesifik**

- **Toleransi sistem imun terjadi karena antigen tumor berupa self antigen atau sel kanker mempresentasikan antigen pada bentuk yang toleran ke limfosit, sehingga sistem imun tidak akan menyerang**

- **Sel kanker dapat menekan regulasi dari sel T.**
- **Sel kanker tidak mengekspresikan antigen sehingga tidak dapat dikenali oleh sistem imun, sehingga sel kanker akan cepat berkembang**

- **Tumor yang ditransplantasikan secara serial pada binatang satu ke binatang lain, menunjukkan tidak adanya pengenalan antigen oleh sel T sitotoksik berkorelasi dengan peningkatan pertumbuhan dan metastasis sel kanker**
- **Penurunan ekspresi molekul MHCI juga tidak dapat dikenali oleh sel T sitotoksik → Sel T sitotoksik mengenali antigen tumor yang di presentasikan oleh MHC I.**

Helper CD4+ T cell



Cytotoxic CD8+

MHC class II

CD28

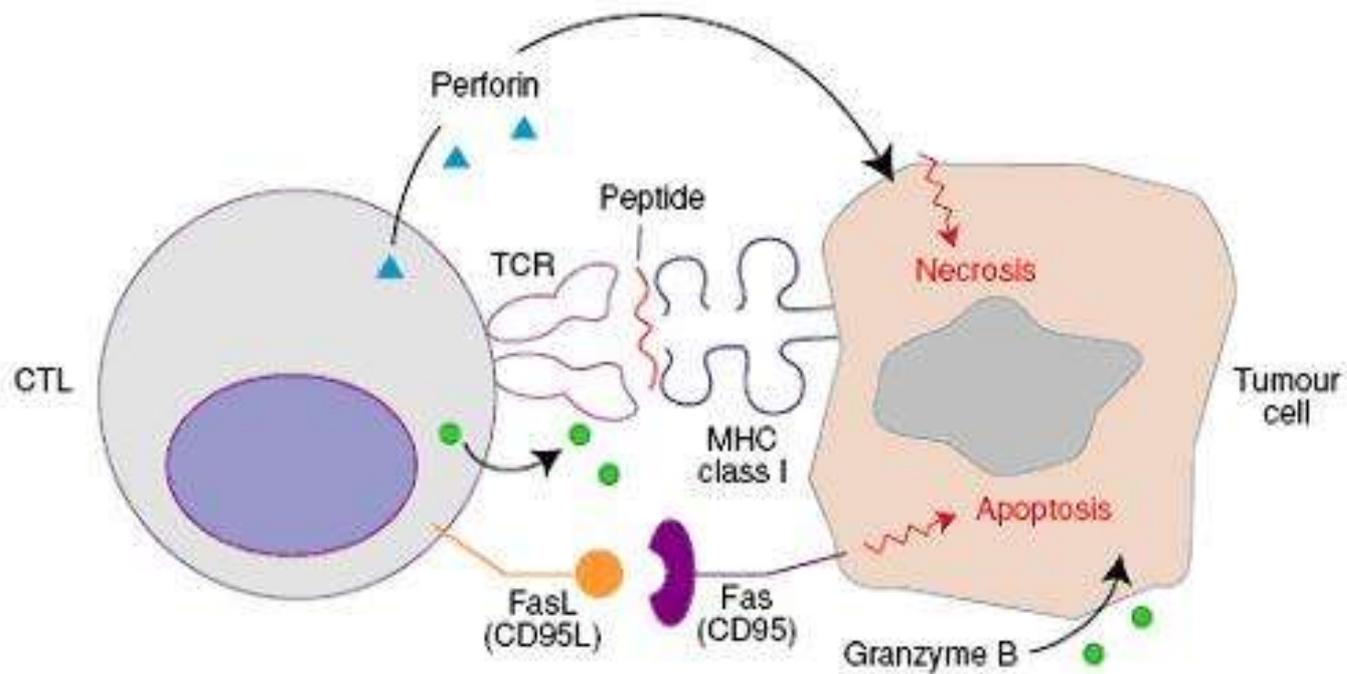
B7

MHC class I

TCR

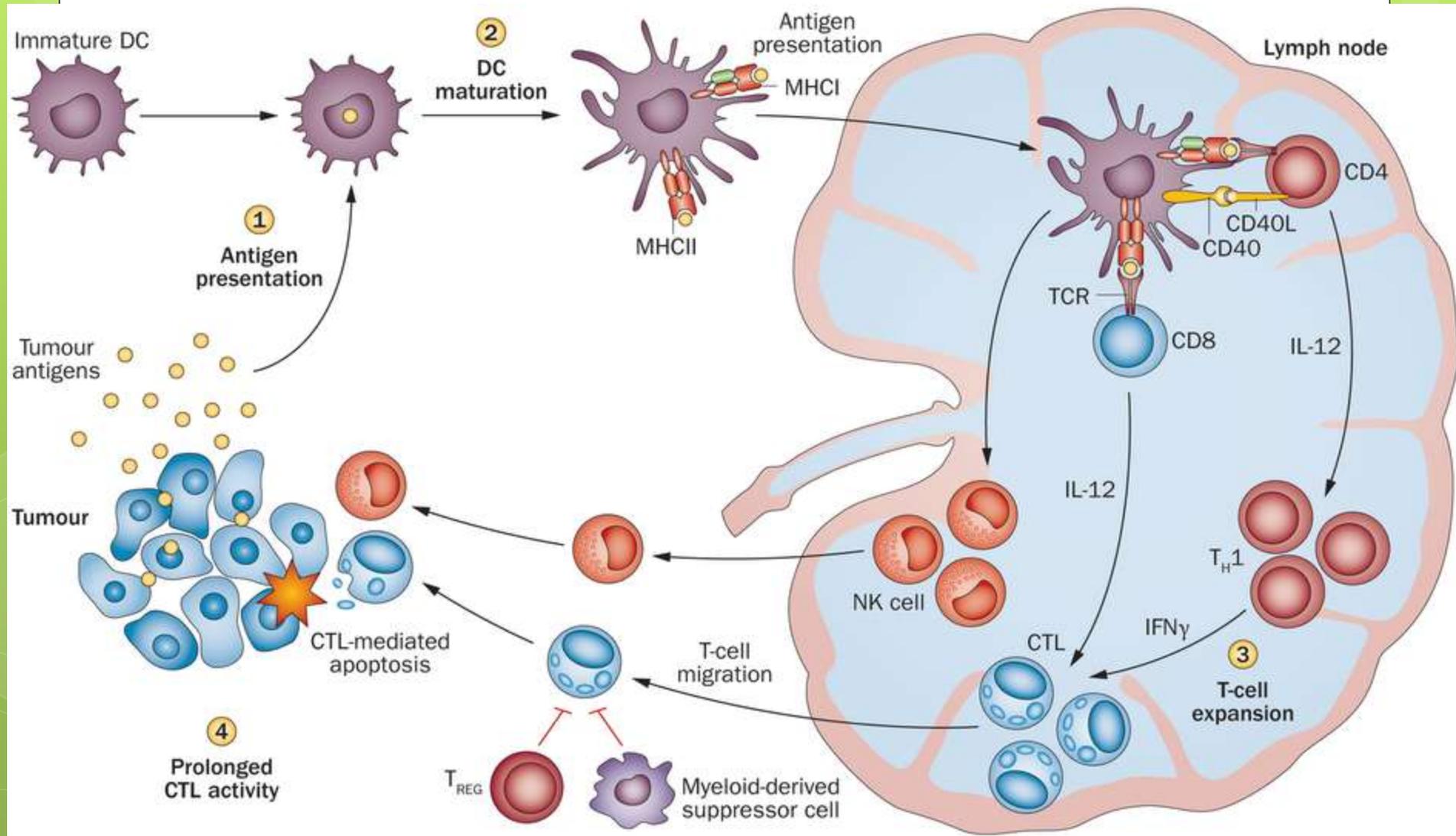
Antigen/Epitopes

Dendritic Cell



The cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to tumour cells

Expert Reviews In Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press



- Sel kanker memproduksi *Transforming Growth Factor β* yang berefek menghambat proliferasi limfosit dan menghambat aktivitas makrofag dan juga mengekspresikan Fas ligan yang dikenali sebagai *death receptor fas* pada leukosit yang akan menempel pada sel kanker sehingga terjadi apoptosis leukosit

- **Antigen permukaan pada sel kanker dapat menyelinap dari sistem imun oleh adanya molekul glikokalik misal sialic acid yang mengandung molekul polisakarid, ini disebut sebagai masking antigen dan sel kanker sering mengekspresikan lebih banyak molekul glikokalik dibanding dengan sel yang normal**

- Pada proses metastasis terdapat dua fase yaitu invasi matriks ekstrasel serta penyebaran dan pergerakan sel kanker menuju sasaran melalui pembuluh darah (tahap invasi dan penguraian ECM/*Extra Celluler Matrix* dan migrasi)

1.Tahap Invasi

Jaringan manusia tersusun menjadi serangkaian kompartemen yang dipisahkan satu sama lain oleh oleh dua jenis matriks ekstrasel (ECM) yaitu membran basal dan jaringan ikat interstitium

- **Komponen ECM terdiri atas kolagen, glikoprotein, proteoglikan. Sel kanker akan bereaksi dengan ECM di beberapa tahapan pada proses metastasis**
- **Dalam tahapan metastasis, sel kanker semula melewati membran basal dibawahnya, kemudian berjalan melintasi jaringan ikat interstisium dan akhirnya memperoleh akses ke sirkulasi dengan menembus membran basal pembuluh darah**

- Tahapan pada proses metastasis adalah terlepasnya sel kanker satu dengan lainnya, melekatnya sel kanker ke komponen matriks, Penguraian ECM dan migrasi sel kanker , merenggangnya sel kanker karena tidak adanya E- kaderin yang berfungsi sebagai lem antar sel.

- E- kaderin lenyap di hampir semua sel kanker akibat mutasi dan inaktivasi gen E-kaderin
- Melekatnya sel kanker ke berbagai protein ECM, seperti laminin dan fibronektin, penting untuk invasi dan metastasis. Sel epitel normal memiliki reseptor untuk laminin membran basal di permukaan basalnya

- **Perubahan pola integrin (molekul adhesi) juga mendorong invasi. Pada banyak sel kanker, perlekatan ke stroma dipermudah oleh hilangnya integrin yang berikatan dengan ECM normal dan digantikannya integrin tersebut oleh integrin yang berikatan dengan ECM yang telah diuraikan oleh protease**

2. Tahap penguraian ECM dan migrasi

- o Pada tahap ini terdapat degradasi lokal membran basal dan jaringan ikat interstisium. Sel kanker mengeluarkan enzim proteolitik**
- o Beberapa enzim penghancur matriks yaitu metalloproteinase, termasuk gelatinase, kolagenase dan sitomelisin, ikut berperan**

- Kolagenase tipe IV adalah suatu gelatinase yang memecah kolagen tipe IV epitel dan membran basal vaskular.
- Kanker payudara mengekspresikan berlebihan enzim metalloproteinase

- Pada sel kanker, kadar inhibitor metalloproteinase berkurang sehingga keseimbangan bergeser kearah penghancuran jaringan
- Protease lain yaitu katepsin D ditemukan berlebihan pada kanker payudara yang invasif

- Pada tahap migrasi, sel kanker berjalan menembus membran basal yang telah rusak dan matriks yang telah mengalami lisis. Migrasi sel kanker juga diperantarai oleh berbagai sitokin yang berasal dari sel kanker

Mediator sistem imun terhadap sel tumor

- Mediator yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh terhadap sel tumor adalah IL2, IL 12 dan IFN γ
- IL2 berikatan dengan reseptor sitokin tipe 1. Peran sel T terhadap self antigen selalu mengekspresikan reseptor IL2.
- IL 2 berfungsi senbagai autokrin dan parakrin. IL 2 diproduksi oleh sel T CD4⁺

- **Produksi IL2 secara bertahap dan mencapai puncaknya setelah 8 – 12 jam setelah sel T teraktivasi oleh antigen yang dipresentasikan oleh APC**

Peran biologi IL 2 :

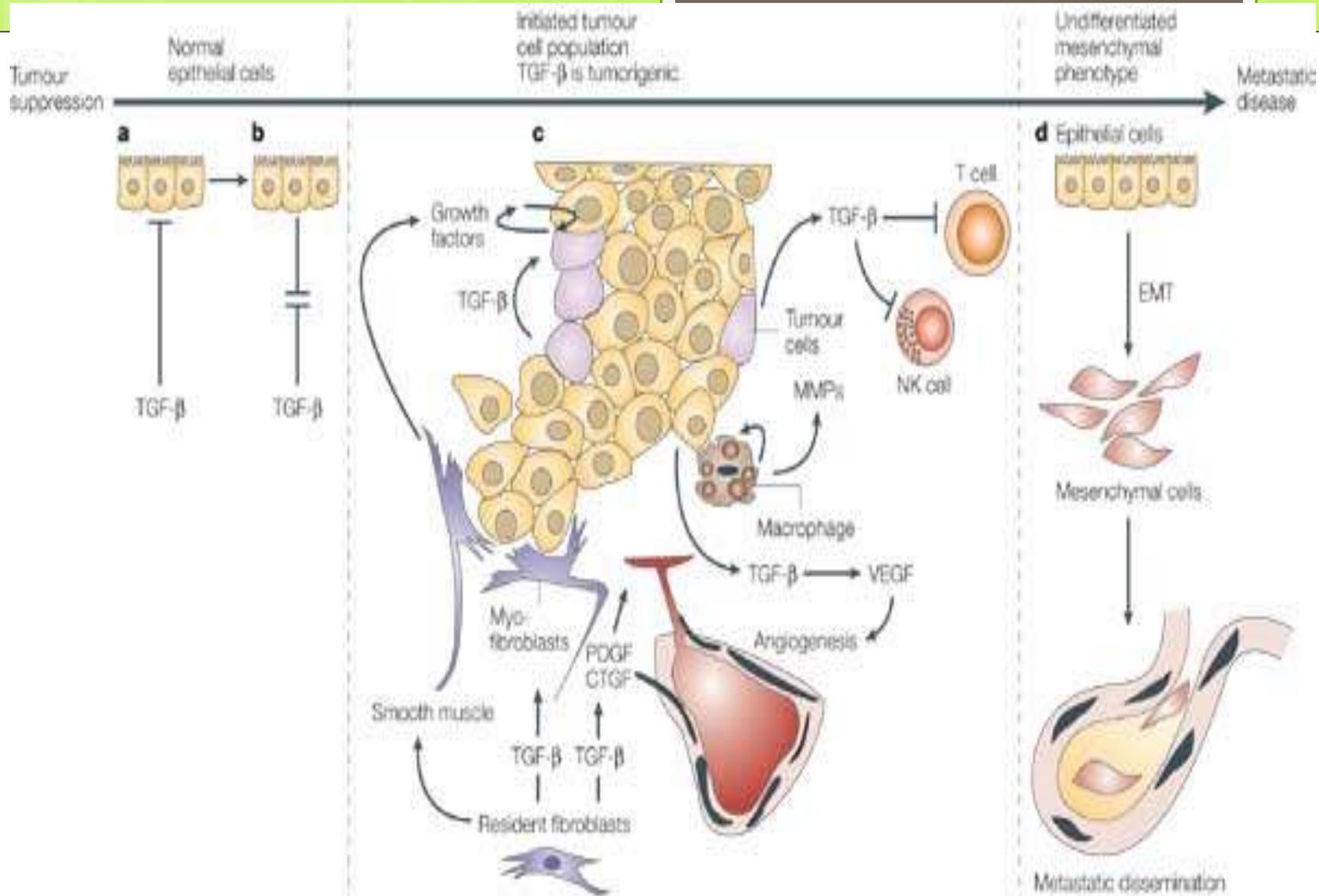
- merangsang proliferasi dan differensiasi sel T yang teraktivasi oleh antigen,
- mempertahankan kelangsungan hidup sel melalui induksi protein proapoptosis
- **meningkatkan peran siklus sel dalam mensintesis cyclin,**
- meningkatkan produksi sitokin yang lain misal IFN γ oleh sel T,
- meningkatkan proliferasi dan differensiasi sel NK,
- merangsang sel B untuk memproduksi antibodi

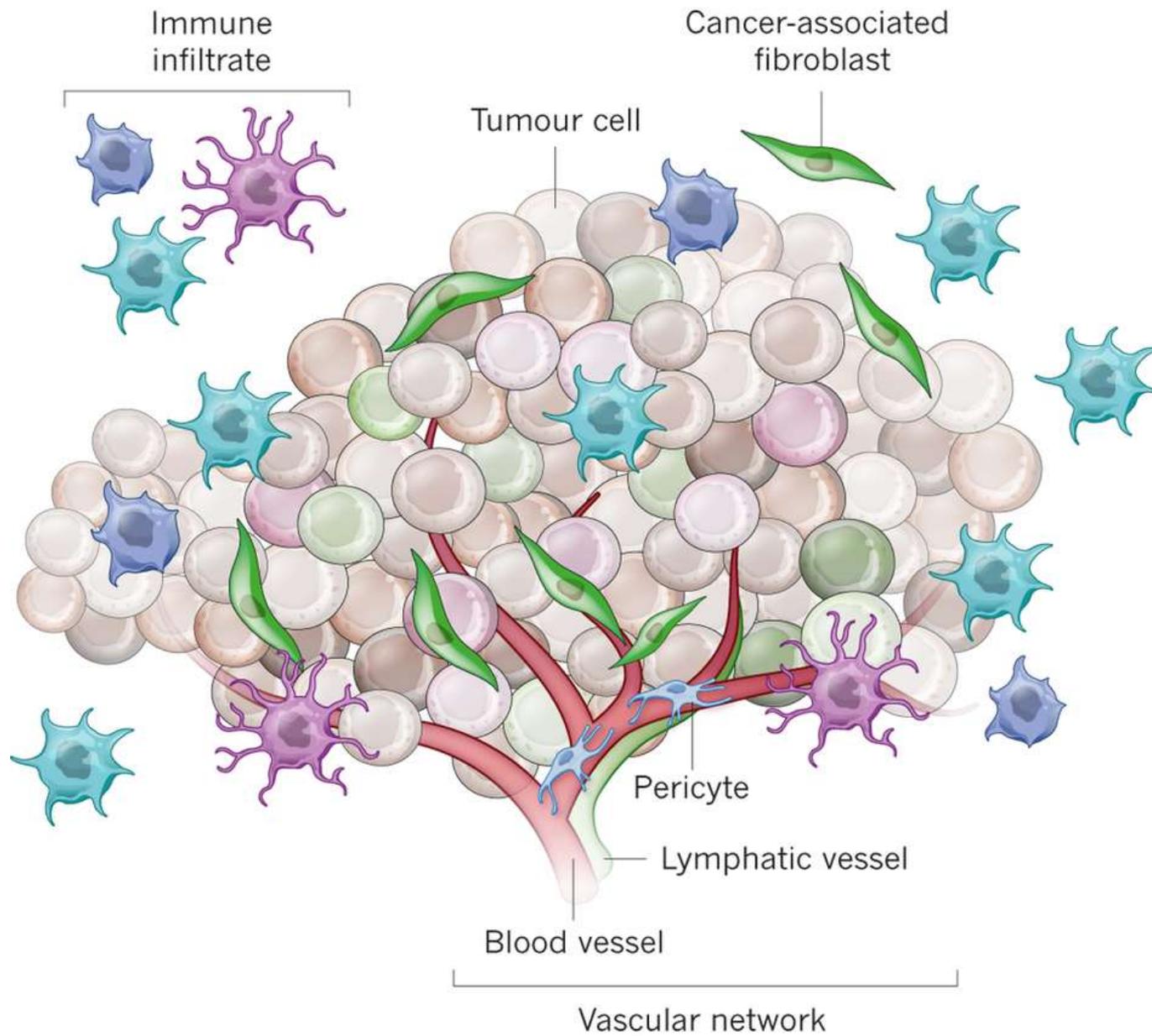
- **IL12 terdiri dari 35 KD (p35) dan 40 KD (p40). Mempunyai struktur 4a heliks globular yang mampu berhubungan dengan beberapa sitokin tipe 1**

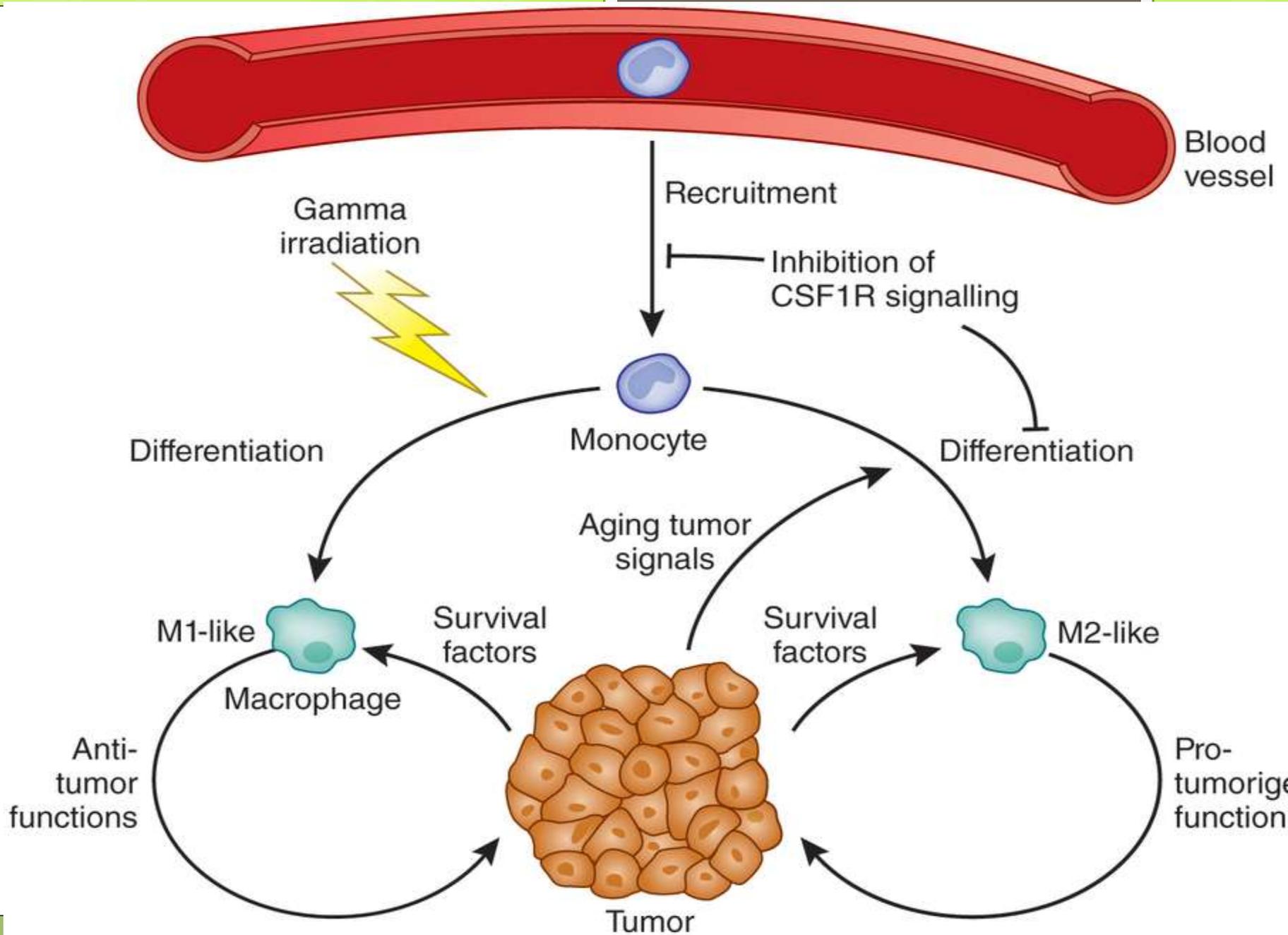
- IL12 dihasilkan oleh makrofag dan sel dendritik melalui ikatan ligand CD40 pada sel T dan CD40 pada makrofag dan sel dendritik
- Sinyal reseptor dari IL12 (IL12R) melalui jalur Jak-STAT (*Januskinase-Signal Transduction Activator of Transcription*) dimana IL12 berikatan dengan reseptor membran sel dan akan mengaktifkan reseptor yang berhubungan dengan proteinkinase yaitu Januskinase dan akan mengaktifkan faktor transkripsi STAT

- Berbagai sitokin akan melalui jalur Jak-STAT dalam menginduksi sel target . IL 12 akan mengaktifkan sel dendritik dan makrofag
- IFN γ berikatan dengan IFN γ R1 dan IFN γ RII yang berhubungan dengan Janus kinase 1 dan Janus kinase 2. Aktivasi dari enzim- enzim tersebut akan berikatan dengan protein STAT 1 untuk meregulasi transkripsi gen

- Sel kanker menghasilkan beberapa sitokin diantaranya adalah $TGF\beta$ (*Transforming Growth Factor β*), IL-10 dan *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* yang merupakan immunosupressor
- Proliferasi dari sel-sel T, sel-sel B, sel NK, monosit dan makrofag akan menghambat $TGF\beta$. $TGF\beta$ menurunkan regulasi berbagai proses yang diperlukan oleh aktivitas sel T sitotoksik







Pada mikroenviromen tumor terdapat penekanan sistem imun dan tumor escape

T reg menghasilkan TGF β dan IL 10

IL10 akan menurunkan fungsi dari makrofag (inhibitor makrofag).

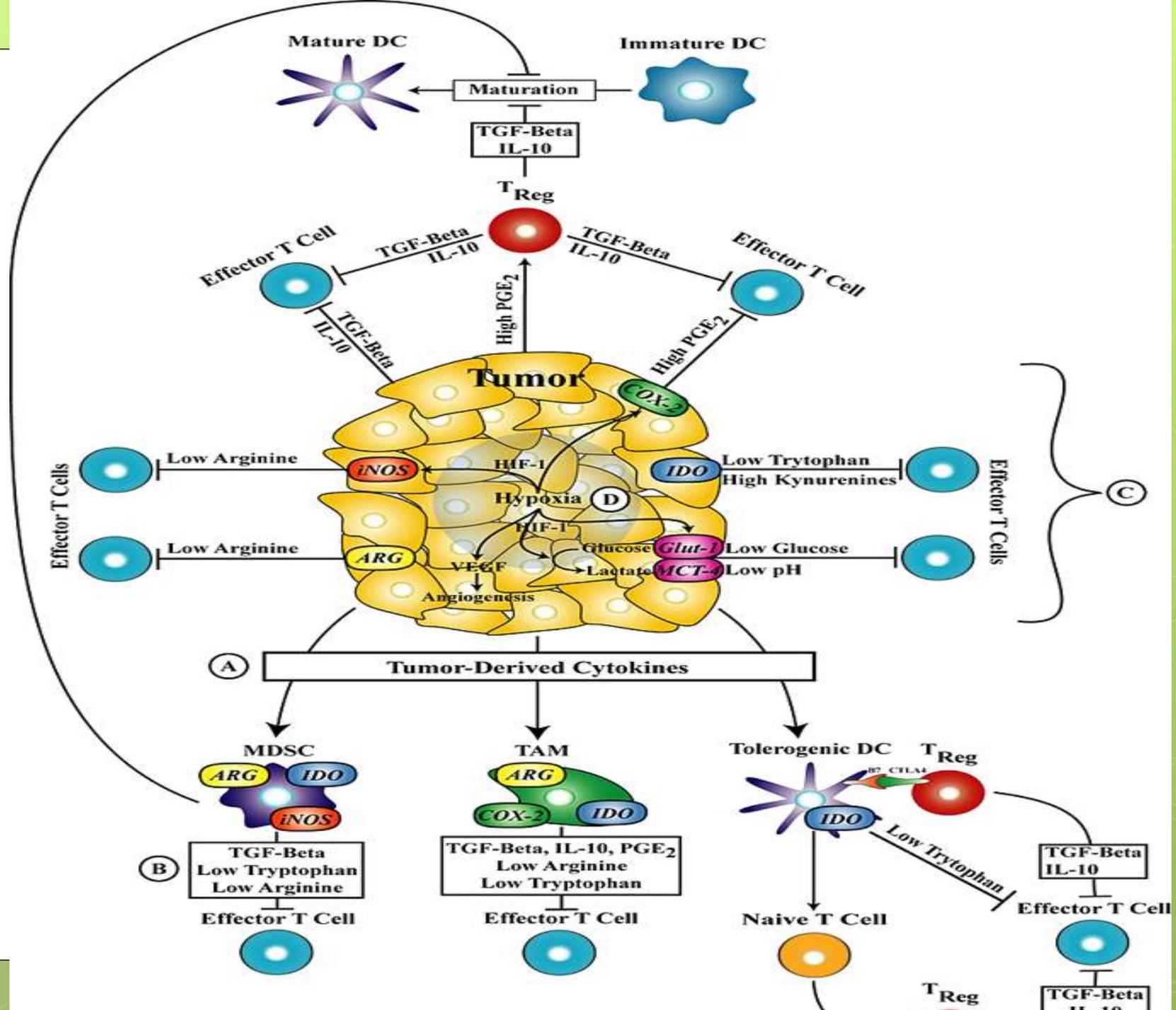
IL10 diproduksi oleh makrofag yang aktif (regulator feed back negatif)

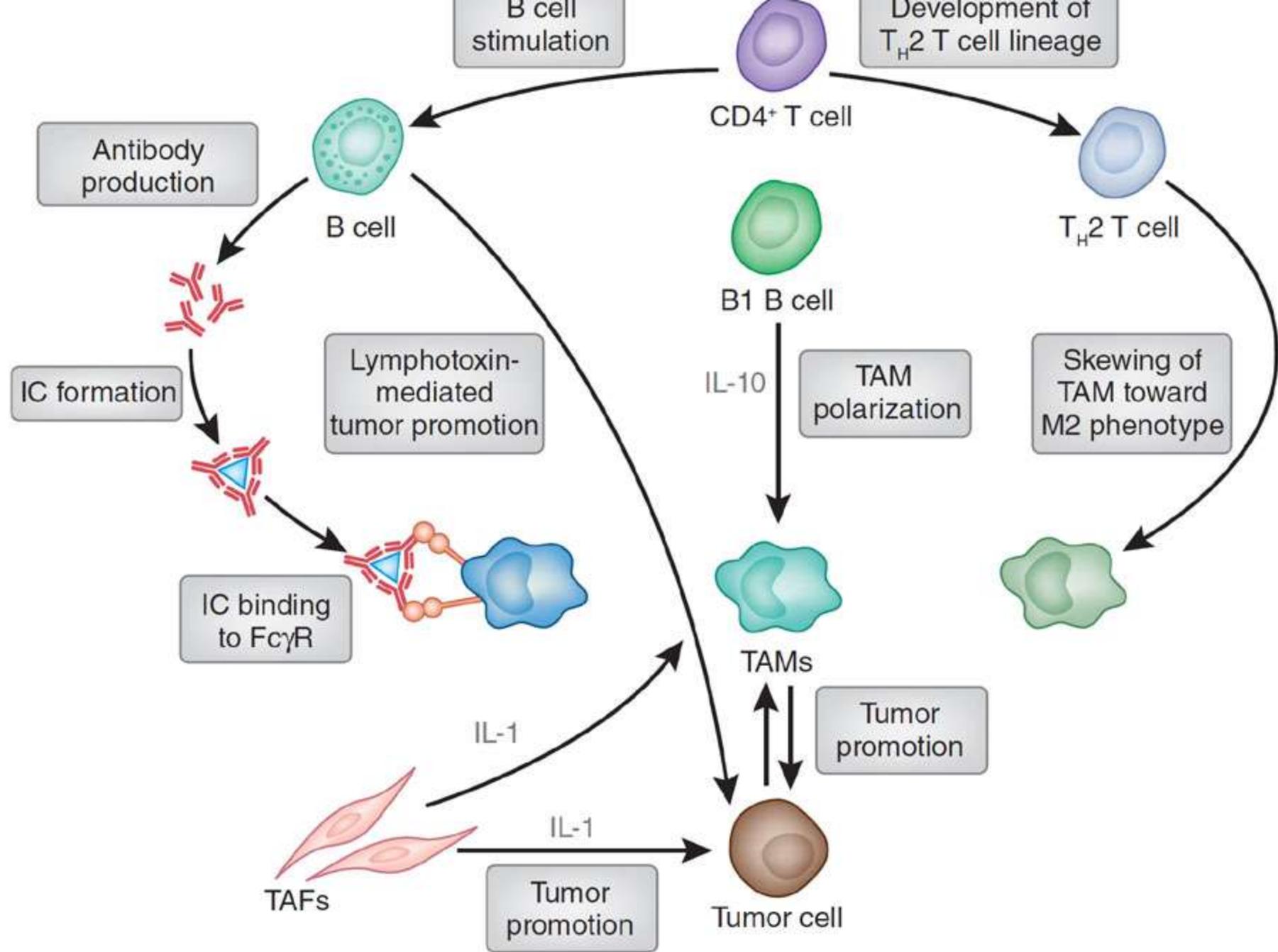
IL 10 mencegah produksi IL12 oleh makrofag yang aktif.

- Sel tumor menghasilkan:

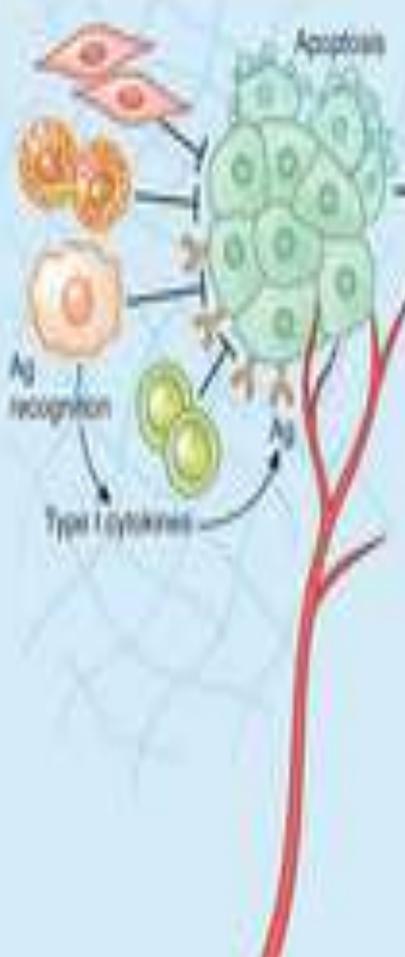
- Inducible Nitric Oxide (iNOS)
- Indolamin 2,3,dioxigenase (IDO)
- Arginase 1 (ARG)
- Cyclooxygenase-2 (COX-2)
- HIF (hipoxia inducible Factor
- VEGF
- Prostaglandin E2
- Colony Stimulating factor
- MDSC

yang tersebut diatas, menghambat aktivasi sel T.





Preventing tumor growth



Immune evasion
Hypoxia
Inflammation
Angiogenic switch
Macrophage polarization switch (reversible?)

Influences by TAMs

TGF- β cytokines
MMPs
Cathepsins

Influences by CAFs

TGF- β , MCP1, FGF, FGF proteases

Immune suppression

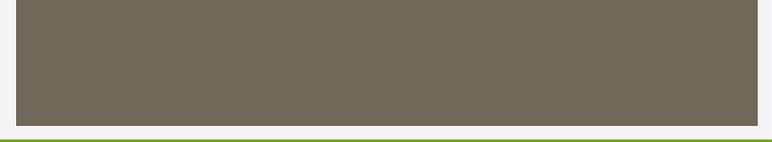
Inhibition of cytolytic granule release
M1 phenotype blocked
Tumor-associated Ag presentation inhibited
Inhibition of B and T cell responses

Angiogenesis

VEGF
MDC
VEGF-C
VEGF-D
EoMT1/2
Matrix (MMPs, integrins, ECM)
CXCR2
Mobilization

Mediator sistem imun terhadap sel tumor

- menggeser keseimbangan Th1–Th2 kearah Th2 yaitu penghambatan sitokin Th1 meliputi IL12 ,
- menghambat ekspresi MHC II pada sel APC,
- mengurangi ekspresi molekul–molekul MHC I sehingga menimbulkan penghambatan aktivitas sitolitik sel T sitotoksik CD8+



TAMs (Tumor Asssociated Macrophag)
membantu sel tumor untuk menghambat
sel T CD4+ dan Sel T CD8+

- Fibroblast/ Cancer Associated Fibroblast:

Pada kanker payudara fibroblas merupakan komponen terbesar dan ikut berperan pada progresi dan metastasis sel kanker.

IL6 (diproduksi juga oleh CAF) berperan merangsang faktor angiogenik seperti VEGF,PDGF,FGF dan SDF-1 oleh CAF.

TERIMAKASIH