

**TINJAUAN PUSTAKA****HALLMARKS OF CANCER DALAM AKTIVASI INVASI JARINGAN DAN METASTASIS MELALUI PERSINYALAN ADHERENS JUNCTION**Muhammad Dodik Prastiyo,<sup>1</sup>**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Kanker menjadi permasalahan global di seluruh dunia dengan tingkat kematian yang tinggi. Memahami dan mempelajari proses perkembangan kanker dapat membantu dalam pencegahan dan pengurangan beban kanker. *Hallmarks of cancer* menjadi dasar dalam mempelajari proses perkembangan kanker khususnya dalam sifat utamanya yaitu menginvasi jaringan sehingga tujuan penulisan didasarkan guna memberikan kajian lanjutan mengenai proses aktivasi invasi jaringan dan metastasis sel kanker.

**Pembahasan:** Invasi jaringan dan metastasis kanker menjadi mekanisme utama dan kompleks dari kanker dalam berkembang. Kedua proses kompleks ini memanfaatkan deregulasi mekanisme persinyalan *adherens junction*. Persinyalan *adherens junction* terdiri dari beberapa proses diantaranya inisiasi dan stabilisasi adhesi antar sel, pengaturan aktin skeleton, persinyalan intra sel dan regulasi transkripsi.

**Simpulan:** Sifat kanker dalam pengaktifan invasi jaringan dan metastasis dimediasi oleh mekanisme *adherens junction* yang terjadi secara patologis.

**Kata Kunci:** Biologi kanker, *hallmark of cancer*, invasi, kanker, dan metastasis

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cancer is a global problem worldwide with high mortality rates. Understanding and studying the process of cancer development can help in the prevention and reduction of the cancer burden. *Hallmarks of cancer* is the basis for studying the process of cancer development, especially in its main nature, which is to invade tissues, so the purpose of writing is based on providing further studies on the activation process of tissue invasion and metastasis of cancer cells.

**Discussion:** Tissue invasion and cancer metastasis become the main and complex mechanisms by which cancer develops. Both of these complex processes utilize the deregulation of *adherens junction* signaling mechanisms. *Adherens junction* signaling consists of several processes including initiation and stabilization of intercellular adhesion, regulation of skeletal actin, intracellular signaling and transcriptional regulation.

**Conclusion:** The hallmarks of cancer in activating tissue invasion and metastasis is mediated by pathologically occurring *adherens junction* mechanisms.

**Keywords:** Biology Cancer, Cancer, Hallmark of Cancer, Invasion, Metastasis

**PENDAHULUAN**

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa kanker merupakan penyakit yang memiliki kemampuan dalam menyerang organ atau jaringan tubuh dengan ditandai pembelahan sel yang tidak terkendali, dan menyerang bagian tubuh yang berdampingan dan atau menyebar ke organ lain.<sup>[1]</sup> Kanker merupakan masalah kesehatan global yang menjadi penyebab kematian di seluruh dunia.<sup>[2]</sup> The Cancer Atlas<sup>[3]</sup> melaporkan bahwa 18,1 juta jiwa kejadian kasus kanker pada tahun 2018 dengan jumlah kematian sebanyak 9,6 juta jiwa. Diperkirakan meningkat 29 juta kasus pada tahun 2040 karena penuaan dan pertumbuhan populasi. Angka kejadian sebanyak 18,1 juta

jiwa tersebut terjadi pada pria sebanyak 9,3 juta jiwa dan 8,8 juta jiwa pada wanita.<sup>[4]</sup>

World Health Organization mencatat dalam *database Global Observatory Cancer (GLOBOCAN) 2020*, insiden kanker secara global diukur dari kedua jenis kelamin, ditemukan bahwa kanker payudara dan paru-paru adalah kanker paling umum terjadi dengan menyumbang 12,5% dan 12,2% dari total jumlah kasus baru yang didiagnosis pada tahun 2020 (n=18.094.716).<sup>[5]</sup>

Beban kanker terus bertumbuh secara global mengarah pada tekanan fisik, emosional, dan keuangan yang luar biasa pada individu, keluarga, masyarakat, dan sistem kesehatan.<sup>[6]</sup>

Dengan meningkatnya beban global ini, pencegahan kanker merupakan salah satu tantangan kesehatan masyarakat yang paling

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang

signifikan.<sup>[7]</sup> Memahami dan mempelajari proses perkembangan atau biologi kanker dapat membantu untuk menemukan berbagai cara mengatasi kanker yang terangkum dalam *Hallmarks of Cancer*.<sup>[8]</sup>

*Hallmarks of Cancer* merupakan seperangkat kemampuan fungsional sel manusia saat sel bergerak dari keadaan normal ke pertumbuhan neoplastik.<sup>[9]</sup> Pertumbuhan neoplastik akan membentuk sel-sel yang tumbuh secara tidak terbatas, tidak berkoordinasi dengan jaringan sekitarnya, dan tidak berguna bagi tubuh.<sup>[10]</sup> *Hallmarks of Cancer* menjelaskan salah satu sifat utama dari kanker adalah mampu menyerang atau menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk tumor sekunder atau metastasis (*invasion and metastasis*). Sifat invasi jaringan dan metastasis bertanggung jawab atas lebih dari 90% penyebab kematian kanker.<sup>[11]</sup>

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan kajian lebih lanjut dari proses pengaktifan invasi dan metastasis.

## PEMBAHASAN

Invasi jaringan adalah mekanisme di mana sel kanker berkembang ke lingkungan terdekat.<sup>[12]</sup> Sel kanker yang berkembang dalam menginvasi sel selanjutnya dimediasi oleh proses metastasis. Metastasis mengacu pada proses sel tumor melepaskan diri dari tumor primer, bermigrasi ke lokasi baru, dan membentuk tumor baru atau tumor sekunder di lingkungan baru.<sup>[13]</sup> Kedua proses kompleks ini memanfaatkan mekanisme seluler jalur persinyalan *adherens junction* untuk mengaktifkan invasi dan migrasi sel tumor.<sup>[14]</sup>

### **Adherens Junction Signaling**

*Adherens junction* berfungsi untuk menjaga hubungan fisik antarsel, karena gangguan pada *adherens junction* akan menyebabkan melonggarnya kontak antar sel sehingga terjadi disorganisasi komponen jaringan.<sup>[15]</sup> *Adherens junction* memiliki beberapa fungsi, seperti inisiasi dan stabilisasi adhesi sel-sel, regulasi sitoskeleton aktin, persinyalan intraseluler, dan regulasi transkripsi. Inti dari *adherens junction* adalah terdapat interaksi antara *glikoprotein transmembran* dari *Classical cadherin superfamily*, seperti *E-Cadherin*, dan anggota *family catenin* termasuk *p120-catenin*,  $\beta$ -*catenin*, dan  $\alpha$ -*catenin* yang bersama-sama mengontrol pembentukan, pemeliharaan, dan fungsi *adherens junction*.<sup>[16]</sup> Proses patologis *adherens junction* dalam terjadinya kanker dijelaskan sebagai berikut.

### **Inisiasi dan Stabilisasi Adhesi Antar Sel**

Adhesi sel sangat penting untuk organisasi dan berbagai fungsi biologis organisme multisel. Ada dua jenis utama adhesi sel, yaitu *cell to cell* dan *cell to extracellular matrix* (ECM). Keduanya terdiri dari molekul adhesi sel *transmembrane*, pemecah intraseluler atau protein persinyalan dan sitoskeleton. Sel-sel tumor menginvasi membran dasar jaringan mesenkim lokal. Selanjutnya menjalani migrasi ke dalam pembuluh darah atau limfatik. Adhesi antar sel yang mengalami kegagalan regulasi dan menyebabkan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) sehingga tumor dapat bermetastasis dan menyerang jaringan. Proses transisi EMT dimulai dari adanya pergantian dari *E-cadherin* ke *N-cadherin* (*Cadherin switching*).<sup>[17]</sup>

Regulasi *cadherin* memainkan peran penting dalam perkembangan kanker.<sup>[18]</sup> *Cadherin* juga mampu meningkatkan motilitas sel kanker, proliferasi, dan kemampuan bertahan hidup dalam darah sehingga meningkatkan pembentukan metastasis baru pada sel target menjadi tumor sekunder.<sup>[19]</sup>

### **Pengaturan Aktin Skeleton**

Migrasi sel adalah proses kompleks yang sangat terintegrasi dan mendasari pembentukan jaringan, pemeliharaan, serta invasi kanker yang dimulai dengan penonjolan membran sel.<sup>[20]</sup> Struktur menonjol yang dibentuk oleh sel yang bermigrasi dan menyerang sel disebut *filopodia*, *lamellipodia*, dan *invadopodia/podosome*.<sup>[21]</sup>

Yamaguchi dan Condeelis<sup>[22]</sup> menjabarkan bahwa filopodia digambarkan sebagai isyarat eksternal untuk mengatur arah migrasi sel, sedangkan *Lamellipodia* merupakan tonjolan membran seperti lembaran yang terbentuk di tepi depan sel yang bermigrasi. Penggambaran mekanisme *lamellipodia* sejalan dengan peristiwa sel karsinoma merayap pada serat matriks ekstraseluler (ECM) menuju pembuluh darah pada tumor primer.

*Invadopodia* mempromosikan migrasi sel melalui ECM. Untuk bermigrasi melalui penghalang ECM yang padat, sel perlu menurunkan dan merombak struktur ECM. Peristiwa *invadopodia/podosome* ini adalah ditandai dengan tonjolan membran ventral dengan aktivitas degradasi ECM yang dibentuk oleh sel kanker yang sangat invasif pada substrat fisiologi pembuluh darah dengan dibantu beberapa protein seperti VEGF, TNF- $\alpha$ , dan TGF- $\beta$ .

Migrasi dan invasi sel dipicu oleh sejumlah kemoatraktan. Setelah berikatan dengan reseptor permukaan sel, kemoatraktan merangsang jalur persinyalan intraseluler yang mengatur reorganisasi aktin sitoskeleton, seperti *Wiskott-aldrich syndrome protein* (WASP) *Family protein/arp2/3 complex*,

LIM-kinase/cofilin, dan jalur *cortactin*. Banyak fungsi seluler yang bergantung pada sitoskeleton aktin, di mana jika mengalami abnormalitas regulasi fungsi komponen sitoskeleton akan menjadi penyebab (atau kofaktor) kanker.<sup>[23]</sup>

### Persinyalan Intra Sel dan Regulasi Transkripsi

Persinyalan intra sel dan regulasi transkripsi dimediasi oleh molekul *cadherin*.<sup>[24]</sup> *Cadherin* dapat mengaktifkan Rho Famtasily GTPase, mengatur ketersediaan  $\beta$ -*catenin* untuk terlibat dalam persinyalan *Wingless/Int* (Wnt), dan berfungsi dalam persinyalan Reseptor Tirosin Kinase (RTK).<sup>[25]</sup>

Rho GTPase diatur oleh tiga jenis protein.<sup>[26]</sup> Protein pertama, dikenal dengan *Guanine nucleotide exchange factors* (GEFs) untuk mengkatalisasi perubahan GDP (*Guanosine diphosphate*) dari GTP (*Guanosine triphosphate*), sehingga dapat mengaktifkan GTPase. Protein kedua, *GTPase-activating* (GAPs) meningkatkan laju hidrolisis GTP intrinsik dari GTPase. Protein ketiga, *Guanine nucleotide dissociation inhibitor* (GDIs) menghambat pembentukan GDP dari beberapa GTPase dalam sitosol dan menghambat lokalisasi membran yang diaktifkan oleh GEF. Satu protein Rho GTPase dapat mengaktifkan serangkaian respons seluler yang bergantung pada stimulus dan tipe sel. Oleh karena itu, deregulasi persinyalan Rho GTPase akan mengakibatkan kegagalan dalam pengaturan transkripsi gen, migrasi sel, proliferasi sel, dan kelangsungan hidup sel.<sup>[27]</sup>

Proses yang terjadi akibat regulasi Rho GTPase juga dilakukan oleh protein *cadherin* salah satunya  $\beta$ -*catenin*. Gangguan ketersediaan  $\beta$ -*catenin* akan berkontribusi pada peningkatan migrasi dan proliferasi sel tumor yang menyebabkan invasi dan metastasis. Transkripsi yang dimediasi  $\beta$ -*catenin* diaktifkan oleh jalur Wnt.<sup>[28]</sup> Aktivasi Wnt yang abnormal akibat terganggunya  $\beta$ -*catenin* disebabkan oleh faktor-faktor seperti mutasi pada gen  $\beta$ -*catenin*, kelainan pada kompleks penghancur, mutasi di *Adenomatous polyposis coli* (APC), ekspresi yang berlebihan dari ligan Wnt, dan hilangnya penghambatan atau penurunan aktivitas jalur regulasi. Aktivitas yang abnormal tersebut, ditemukan pada banyak jenis kanker.<sup>[29]</sup>

Persinyalan Wnt/ $\beta$ -*catenin* bekerja sama dengan reseptor tirosin kinase untuk mengatur banyak proses biologis termasuk kanker.<sup>[30]</sup> Tirosin kinase merupakan mediator penting dari proses transduksi sinyal yang menyebabkan proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, metabolisme hingga apoptosis.<sup>[31]</sup> Tirosin kinase terlibat dalam perkembangan neoplastik karena jalur persinyalan tirosin kinase sering diubah oleh sel kanker secara

genetik atau epigenetik.<sup>[32]</sup> Gen yang mengkode RTK di antaranya seperti EGFR, HER2/ErbB2, dan MET.<sup>[33]</sup> Mutasi yang terjadi pada gen tirosin kinase menimbulkan aktivitas konstitutif reseptor tirosin kinase. Empat mekanisme utama yang mengarah pada aktivasi RTK konstitutif pada kanker adalah mutasi *gain-of-function*, amplifikasi genomik, penataan ulang kromosom, dan atau aktivasi autokrin.<sup>[34]</sup> Sebagai contoh mutasi pada domain EGFR yang menyebabkan proliferasi sel tanpa adanya ligan pada glioblastoma, tumor ovarium, dan karsinoma paru.<sup>[35]</sup>

### Metastasis

Metastasis adalah proses yang sangat kompleks di mana sel kanker menyebar dari situs utama ke organ lain di dalam tubuh dengan tahapan yang berurutan.<sup>[36]</sup> Tahapan metastasis antara lain pemisahan dari tumor primer, invasi melalui jaringan sekitarnya dan membran dasar, masuk dan bertahan hidup dalam sirkulasi, limfatik atau ruang peritoneum, dan berhenti (*arrest*) pada organ target yang diikuti oleh ekstrasvasi ke jaringan sekitarnya, bertahap hidup di lingkungan mikro, proliferasi, dan induksi angiogenesis.<sup>[37]</sup>

### Tahapan Metastasis

Proses metastasis digambarkan sebagai rangkaian peristiwa yang saling terkait dan berurutan. Tahapan metastasis tersebut dalam Bielenberg<sup>[38]</sup> diawali dari 1) Angiogenesis, digambarkan dengan sel kanker yang harus mengembangkan jaringan vaskular (atau limfatik). Jaringan vaskular tidak hanya menyediakan nutrisi bagi tumor untuk tumbuh tetapi juga menyediakan jalan keluar bagi sel tumor untuk memasuki sirkulasi. 2) Intravasasi, sel tumor melepaskan diri dari sel primer, lalu menyerang melalui membran dasar kapiler dan bermigrasi melalui penghalang endotel untuk memasuki aliran darah. 3) Bertahan hidup dalam sirkulasi, konsentrasi serum darah yang tinggi adalah lingkungan yang tidak adaptif bagi sel tumor. Sebagian besar sel tumor yang bersirkulasi akan mati dalam 24 jam pertama, baik karena gesekan atau toksisitas langsung dan lisis oleh sel *natural killer* (NK). 4) Ekstrasvasi, sel-sel tumor bertransmigrasi ke organ target. Sel-sel tumor dapat melakukan ekstrasvasi melalui venula, dimana sering bermigrasi ke arteriol ketika keadaan oksigenasi jaringan lebih tinggi. 5) Pembentukan tumor sekunder, ekstrasvasi tidak selalu menghasilkan metastasis yang sukses. Sebagian besar sel kanker yang keluar dari sirkulasi akan mengalami apoptosis, dihilangkan oleh sel imun atau tidak aktif. Akhirnya akan membentuk sel tumor sekunder melalui proses proliferasi dan angiogenesis

tersebut. Dengan begitu, ekstrasvasi memainkan peran penting dalam perkembangan dan metastasis kanker.<sup>[39]</sup>

## SIMPULAN

Sifat kanker yang disebutkan pada *hallmarks of cancer* dalam pengaktifan invasi dan metastasis, memiliki mekanisme yang sangat kompleks dan berurutan. Proses pengaktifan invasi dan metastasis pada kanker dimediasi oleh mekanisme *adherens junction* yang abnormal.

## DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Cancer.
- Kusmardika DA. Potensi Aktivitas Antioksidan Daun Kelor (*Moringa Oliefera*) dalam Pencegahan Kanker. *J Heal Sci Physioterapy* 2020; 2: 46–50.
- The Cancer Atlas. The Burden of Cancer. *The Cancer Atlas* 2019; 2018: 649–677.
- World Cancer Research Fund (WCRF) International. Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International. *World Cancer Research Fund (WCRF) International*.
- Rehman B, Mumtaz A, Sajjad B, et al. Papillary Carcinoma of Breast: Clinicopathological Characteristics, Management, and Survival. *Int J Breast Cancer*; 2022. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1155/2022/5427837.
- Alvarez EM, Force LM, Xu R, et al. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Oncol* 2022; 23: 27–52.
- Prager GW, Braga S, Bystricky B, et al. Global cancer control: Responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. *ESMO Open* 2018; 3: 1–10.
- Sabnis AJ, Bivona TG, Francisco S, et al. Principles of resistance to targeted cancer therapy: lessons from basic and translational cancer biology. *HHS Public Access* 2020; 25: 185–197.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12: 31–46.
- Rajalingam B, Priya R, Bhavani R. Multimodal medical image fusion using hybrid fusion techniques for neoplastic and Alzheimer's disease analysis. *J Comput Theor Nanosci* 2019; 16: 1320–1331.
- Fouad YA, Carmen Aanei. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 62.
- Summer C. *The Researchers Guide to the Hallmarks of Cancer Research Targets*. 2017.
- Welch DR, Hurst DR. Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Res* 2019; 79: 3011–3027.
- Demali K. Dinamika Adherens Junction | Teknologi Persinyalan Sel. *Cell Signaling Technology*.
- Meng W, Takeichi M. Adherens Junction: Molecular Architecture and Regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2009; 324: 589–597.
- Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* 2008; 1778: 660–669.
- Knights AJ, Funnell APW, Crossley M, et al. Holding Tight: Cell Junctions and Cancer Spread. *Trends Cancer Res* 2012; 8: 61–69.
- Nanes B, Kowalczyk A. Adherens junction turnover: regulating adhesion through cadherin endocytosis, degradation, and recycling. *Subcell Biochem* 2015; 60: E1.
- Janiszewska M, Primi MC, Izard T. Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells. *J Biol Chem* 2020; 295: 2495–2505.
- Friedl P, Wolf K. Plasticity of cell migration: A multiscale tuning model. *J Cell Biol* 2010; 188: 11–19.
- Trepas X, Chen Z, Jacobson K. Cell migration. *Compr Physiol* 2012; 2: 2369–2392.
- Yamaguchi H, Condeelis J. CRegulation of the actin cytoskeleton in cancer cell migration and invasion. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Res* 2008; 23: 1–7.
- Lee SH, Dominguez R. Regulation of actin cytoskeleton dynamics in cells. *Mol Cells* 2010; 29: 311–325.
- Mcewen AE, Gottardi CJ, Escobar DE. Signaling from the Adherens Junction. *Subcell Biochem* 2015; 60: E1.
- Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherin-mediated cellular signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 509–514.
- Hodge RG, Ridley AJ. Regulating Rho GTPases and their regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 496–510.
- Jung H, Yoon SR, Lim J, et al. Dysregulation of rho gtpases in human cancers. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1–17.
- Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest* 2002; 109: 987–991.
- Taciak B, Pruszynska I, Kiraga L, et al. Wnt Signaling Pathway in Development and Cancer. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69: 185–196.
- Krejci P, Aklia A, Kaucka M, et al. Receptor tyrosine kinases activate canonical WNT/β-catenin signaling via MAP kinase/LRP6 pathway and direct β-catenin phosphorylation. *PLoS One*; 7. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0035826.
- Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci* 2012; 1: 101–115.

32. Mahajan K, Mahajan NP. Cross talk of tyrosine kinases with the DNA damage signaling pathways. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: 10588–10601.
33. Sudhesh Dev S, Zainal Abidin SA, Farghadani R, et al. Receptor Tyrosine Kinases and Their Signaling Pathways as Therapeutic Targets of Curcumin in Cancer. *Front Pharmacol* 2021; 12: 1–26.
34. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 1–13.
35. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (Basel)* 2017; 9: 1–45.
36. Nenclares P, Harrington KJ. The biology of cancer. *Med (United Kingdom)* 2020; 48: 67–72.
37. Hunter KW, Crawford NPS, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 1–10.
38. Bielenberg DR, Zetter BR. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J (United States)* 2015; 21: 267–273.
39. Zhang X, Karim M, Hasan MM, et al. Cancer-on-a-Chip: Models for Studying Metastasis. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1–23.