

KAJIAN PERAN TENASCIN-C (TN-C) PADA PROSES PROGRESIVITAS KEGANASAN MELALUI PENDEKATAN BIOLOGI MOLEKULER

Istiati Suhardjo, Theresia Indah Budhy S.

Bagian Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga

Abstract

Study of Tenascin-C (Tn-C) Protein Role in Oral Malignancy Progressivity Process by Molecular Biological Approach

The progressiveness of malignant tumors is influenced by various complex factors. One of the important factor is Tenascin-C (Tn-C) protein, which can interact with fibronectin as an anti adhesive or anti modulation protein. Tenascin-C is an extra cellular matrix glyco protein (EMG) which can be found in the oral tissue also as an *up regulator*. They can be associated with EMG, and strongly influenced promotion of the stromal cell as cell growth, migration, differentiation, angiogenesis, and apoptosis in cancer. Alternative splicing of fibronectin-like type III (FN III) repeats of Tn-C generates a number of splice variants, and influences tumor progressiveness. The conclusion of Tn-C role in tumor progressiveness depends on the molecular weight and alternative splicing of FN III. *Indonesian Journal of Dentistry 2006; Edisi Khusus KPPIKG XIV:84-86*

Key words:

Pendahuluan

Tenascin-C (Tn-C) merupakan matriks glikoprotein ekstra selular yang diekspresikan sesaat selama masa embriogenesis.^{1,2} Tenascin (Tn-C) yang adalah protein normal pada lapisan epitel sel skuamosa yang dapat mengalami perubahan peningkatan ekspresi apabila terjadi *splicing* pada domain level pre-mRNA.³ Tenascin (Tn-C) juga dapat mengalami interaksi antara jaringan epitel dan mesenkim selama embriogenesis termasuk pada kulit dan mukosa rongga mulut. Keberadaan protein Tn-C juga dilaporkan beberapa penelitian berperan terhadap proses penyembuhan luka dan prognosivitas kanker. Oleh karena itu penulis ingin membahas lebih dalam tentang peran Tenascin (Tn-C) pada beberapa kelainan.

Tinjauan Pustaka

Protein Tenascin (Tn-C)

Tenascin C merupakan matriks glikoprotein ekstra selular yang berperan dalam *up regulation* suatu tumor ganas. Protein tersebut mempunyai fungsi untuk berinteraksi dengan fibronektin sebagai anti adesin atau modulasi protein. Sebenarnya ekspresi Tn-C lebih sebagai *down regulator* pada sebagian besar jaringan dewasa, tetapi berbagai kondisi patologis termasuk reparatif, hiperplastik, inflamasi, dan proses neoplastik, beberapa penelitian menghubungkan ekspresi Tn-C dengan tumor ganas dalam proses peningkatan Invasif dan potensi metastatik.

Ekspresi Tenascin-C

Ishihara et al (1995)¹ menjelaskan bahwa Tenascin-Tn-C sebagai protein ekstra selular/ *Extra Cellular Matrix* (ECM) yang normal berada pada epitel skuamosa, adanya interaksi selular antara epitel dan fibronectin mengakibatkan pengaruh yang kuat terhadap *behavior* kanker dan stroma yang lebih lanjut memodulasi pertumbuhan sel, migrasi, diferensiasi, dan apoptosis. Perubahan komposisi ECM pada stroma kanker bahkan merupakan determinan kunci dari pertumbuhan dan progresivitas sel tumor. Ekspresi yang berlebihan Tn-C pada stroma kanker dapat terjadi pada berbagai *Splice Variants* dari protein tersebut yang secara umum tidak tampak pada jaringan orang dewasa. Ekspresi menjadi predominan pada transformasi maligna dan progresivitas kanker. Hal tersebut sering dihubungkan dengan prognosis yang buruk dari suatu kanker, metastase lokal, maupun jarak jauh (*long distance metastatic*).⁴ Menurut Hakkinen et al (2000),⁵ Tn-C isoform dengan berat molekul yang tinggi, akan terekspresi pada awal migrasi dan proliferasi sel atau *remodeling* jaringan neoplasma. Ekspresi Tn-C pertama kali diregulasi pada jaringan konektif dari tepi luka dan selanjutnya pada jaringan granulasi.⁵

Komposisi Tn-C dan *Alternative Splicing* pada *FN III repeats*

Tenascin-C (Tn-C) adalah glikoprotein yang leksameril yang pada setiap unitnya mengandung TA (*Tn-assembly*) domain, 14+1/2 *epidermal growth factor* (EGF)-like domains, sejumlah variabel *fibronectin type III (FN III) repeats* dan C-

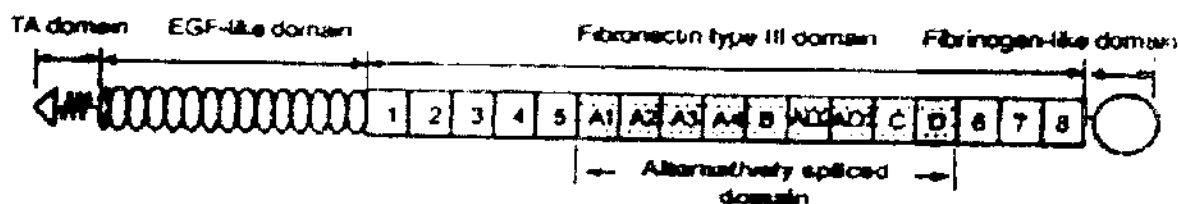
terminal fibrinogen-related domain (FBG).⁵⁻⁷ Ukuran monomer Tn-C bervariasi yang merupakan hasil *alternative splicing* pada *FN III repeats* di tingkat prem.RNA yang mengandung delapan *converted FN III repeats* (dengan huruf A-D) terletak antara *converted repeats* 5 dan 6.

Sejumlah besar varian mengandung domain *alternative spliced FN III* dengan berbagai kombinasi ditemukan pada jaringan yang berkembang dan jaringan yang patologis dengan *remodeling* seperti inflamasi, regenerasi, dan tumorigenesis.^{8,9} Transkrip untuk *splice variant* juga ditemukan pada kanker rongga mulut tetapi tidak pada pre kanker.¹⁰⁻¹¹

Tenascin-C pada Transformasi Maligna

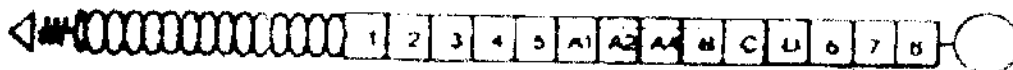
Terjadinya transformasi maligna yang berkaitan dengan protein Tn-C telah banyak dilaporkan oleh beberapa peneliti. Hasil penelitian terhadap kasus oral leukoplakia yang mengalami transformasi maligna menunjukkan adanya perubahan komposisi lipid pada membran mukosa. Perubahan komposisi lipid tersebut pada pemeriksaan mikroradiografi dan histokimia lipid mengakibatkan terjadinya penurunan barrier jaringan terhadap masuknya bahan karsinogenik. Hal ini juga dilaporkan oleh Dombi dan rekan,¹² dalam penelitiannya pada lesi leukoplakia hiperplastika (pre-kanker) yang membuktikan bahwa pada membran mukosa area tersebut lebih permeabel terhadap karsinogen NNN. Menurunnya kadar *unsaturated fatty acid* terutama *linoleic acid* mengakibatkan perubahan struktur fungsi sel tumor dan penggabungan *linoleic acid* dengan isomer

A Human



FNIII A4-D

B Mouse



Gambar. Perbandingan struktur *multi domain* pada manusia (A) dan tikus (B) Tn-C. Terminal amino dari enam lengan bersatu membentuk heksamer. Setiap lengan terdiri dari domain 14 + 1/2 EGF, 8-15 FN, tergantung dari *alternative RNA splicing* dan domain single fibrinogen like Domain FN III umumnya didapatkan pada semua variant Tn-C.⁵

tertentu dan komposisi dalam tubuh lain sehingga mengganggu sistem imun dan apoptosis.¹³ Sifat keganasan suatu tumor juga dapat ditentukan dari domain *alternative spliced* pada *FN III repeat* yang diduga mempromosikan migrasi dan proliferasi dari sel endotel melalui interaksi dengan *annexin II*. Tsunoda dan rekan³ juga melaporkan adanya korelasi yang positif antara ekspresi Tn-C dengan proliferasi sel kanker yang positif antara ekspresi Tn-C dengan proliferasi sel kanker.

Pembahasan

Perkembangan ilmu dan teknologi pada era global ini, memungkinkan untuk mengungkap berbagai fenomena penyakit. Paradigma biomolekuler yang merupakan aspek pendekatan dalam upaya membuka wacana untuk menegakkan diagnosa kelainan atau penyakit secara akurat telah berkembang dengan pesat. Tenascin-C (Tn-C) suatu protein ekstraselular matriks yang tidak pernah diperkirakan sebelumnya, saat ini seaming jelas permanennya dalam proses penyembuhan luka dan transformasi maligna. Setelah diketahui struktur dan komposisi Tn-C baik pada manusia maupun tikus serta fungsional pada berbagai jaringan. Selanjutnya didukung oleh penelitian-penelitian dapat dibuktikan bahwa Tn-C berperan penting pada beberapa kondisi. Dengan menggunakan antibodi monoklonal dan beberapa pemeriksaan imunologik terbukti bahwa peningkatan ekspresi Tn-C pada beberapa kanker empirik dengan keganasan sedangkan pada kanker yang lain tidak identik. Hal ini kemungkinan disebabkan karena berat molekul dari Tn-C pada tiap jaringan tidak sama. Tn-C isoform dengan berat molekul tinggi dilaporkan lebih mudah mengalami perubahan. Fungsi sebagai *down regulation* dan *up regulation* sangat tergantung pada kondisi setempat. Hasil penelitian Hakkinen et al⁵ yang menunjukkan *alternative splicing* pada *FN III repeats* menentukan ekspresi Tn-C yang meningkat pada suatu kelainan tersebut akan menyebabkan pula tingkat keganasan atau progresivitas meningkat. Hal ini kemungkinan terjadi karena *splicing* terjadi pada lokasi domain yang tidak tepat sehingga mengakibatkan *intron* tidak berikatan dengan *exon* yang sesuai dengan akibat terganggunya proses translasi. Beberapa pendapat bahwa ada dengan migrasi dan adhesi sel tumor yang kuat tergantung pada komposisi dan konsentrasi dari molekul matriks ekstraselular. Dapat disimpulkan bahwa peran Tn-C pada transformasi maligna tergantung pada berat molekul

Tn-C isoform dan letak dari domain *alternative splicing* pada *FN III repeats*.

Daftar Acuan

1. Ishihara A, Yoshida T, Tamaki H. Tenascin Expression in Cancer Cell and Stroma of Human Breast Cancer and Its Prognostic Significance. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1035-9.
2. Brunner A, Mayeri C, Tzankov A. Prognostic Significance of Tenascin-C Expression in Superficial and Invasive Bladder Cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 927-31.
3. Tsunoda T, Inada H, Kalembevi I, Imanaka K., Sakakibara M., Okada R., Katsuta K., Sakakura T., Yuichi M., Yoshida T. Involvement of Large Tenascin-C Splice Variant in Breast Cancer Progression. *Am J Pathol* 2003; 162:1857-67.
4. Jahkola T, Tolonen T, von Smitten K, Virtanen I. Expression of Tenascin in Invasion Border of Early Breast Cancer Correlates with Higher Risk of Distant Metastasis. *Int J Cancer* 1996; 69: 445-7.
5. Hakkinen L, Hildebrand HC, Berndt A, Kosmche H, Larjava H. Immunolocalization of Tenascin-C, α Integrin Sub Unit and α v β 6 Integrin during Wound Healing in Human Oral Mucosae. *The J Histochem Cytochem* 2000; 48 (6): 985-98.
6. Jones FS, Jones PL: The Tenascin Family of ECM Glycoproteins: Structure, Function and Regulation during Embryonic Development and Tissue Remodeling. *Dev Dyn* 2000; 218: 235-59.
7. Nies DE, Hemesath TJ, Kim JH, Gulcher Jr, Stefansson K. The Complete c-DNA Sequence of Human Hexabrachion (Tenascin). *J Biol Chem* 1991; 266: 2818-23.
8. Joester A, Faissner A. Evidence for Combinatorial Variability of Tenascin-C Isoform and Developmental Regulation in the Mouse Central Nervous System. *J Biol Chem* 1999; 274: 17144-51.
9. Sahlberg C, Aukhil I, Thesieft I. Tenascin-C in Developing Mouse Teeth: Expression of Splice Variants and Stimulation by TGF β and FGF. *Eur J Oral Sci* 2001;109: 114-24
10. Mighell AJ, Thompson J, Hume WJ, Markham AF, dan Robinson PA. Human Tenascin-C Identification of A Novel Splice Variants in Normal, Malignant and Reactive Oral Mucosa. *Int J Cancer* 1997; 73:236-40.
11. Ameroth G, Iimstrom B. Oral Leukoplakia: A Microradiographic and Lipid Histochemical Study. *Acta Odont Scand* 1982; 40(6): 397-02.
12. Dombi C, Banoczy J, Kramer M, Nertz WP, dan Squier AC. Study of the Permeability of Oral Leukoplakia. *Forgov Sz* 1999; 92(5): 137-42.
13. Khyshiktnev BS, Aganova IR, Zhilin W. Fatty Acid Composition of Lipids in Lung Tissue of Patients with Lung Cancer. *Vopr Oncol* 2000; 46(1): 50-3.