



Jalur Sinyal Tgf-B Berperan Dalam *Self Renewal*, *Diferensiasi*, Dan *Proliferasi stem Cell*

¹Riandini Aisyah, ¹Safari Wahyu Jatmiko

¹Bagian Imunologi dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. A Yani Tromol Pos I Pabelan Surakarta 57102

Email : Riandini.Aisyah@ums.ac.id

Diterima : 30 Maret 2019. Perbaikan : 4 April 2109. Diterbitkan : 29 Juni 2019.

DOI : <https://doi.org/10.22219/sm.Vol15.SMUMM1.8002>

ABSTRAK

Keseimbangan proses seluler diperlukan untuk menjaga homeostasis suatu jaringan. *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) merupakan sitokin multifungsional yang berperan penting dalam regulasi beberapa proses seluler termasuk *self renewal* dan diferensiasi sel. Sifat pleiotropik TGF-β berimplikasi pada munculnya suatu proses patologis apabila terjadi deregulasi pada jalur pengaktifannya sehingga TGF-β juga berperan dalam meregulasi homeostasis. Jalur sinyal TGF-β berperan dominan pada diferensiasi sel dengan mengatur ekspresi gen-gen yang berfungsi dalam proses proliferasi sel dan perbaikan jaringan. Proses perkembangan *stem cell* yang meliputi *self renewal* dan diferensiasi sel dipengaruhi oleh faktor intrinsik yang terdiri dari epigenetik dan faktor transkripsi utama, sedangkan faktor ekstrinsik yang berpengaruh terdiri dari inhibitor dan jalur sinyal. TGF-β berperan dalam mengaktifkan sinyal proliferasi sel.

Kata Kunci : TGF-β, *self renewal*, diferensiasi, proliferasi, faktor transkripsi.

Copyright © 2019, First Author et al.
This is an open access article under the CC-BY-SA license

ABSTRACT

Cellular process balance is needed to maintain tissues homeostasis. Transforming Growth Factor-β (TGF-β) is a multifunctional cytokine that plays an important role in the regulation of several cellular processes including self renewal and cell differentiation. Pleiotropic properties of TGF-β have implications for the emergence of a pathological process in the event of deregulation in the activation pathway so that TGF-β also plays a role in regulating homeostasis. The TGF-β signaling pathway plays a dominant role in cell differentiation by regulating genes expression that have function in the process of cell proliferation and tissue repair. The process of developing stem cells that includes self renewal and cell differentiation is influenced by intrinsic factors consisting of epigenetics and major transcription factors, while the influential extrinsic factors consist of inhibitors and signal pathways. TGF-β plays a role in activating cell proliferation signals.

Keywords : TGF-β, *self renewal*, differentiation, proliferation, transcription factor

PENDAHULUAN

TGF- β berperan penting dalam beberapa proses seluler yang meliputi proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan apoptosis yang diperlukan untuk menjaga homeostasis suatu jaringan. Pada kondisi normal, TGF- β berperan dalam memberikan efek apoptosis, hal ini penting untuk diferensiasi dan regenerasi sel, apabila TGF- β berada pada kadar yang tinggi maka akan menyebabkan terjadinya kematian sel secara masif, pada sel hepar akan menyebabkan fibrosis dan sirosis. Pada proses tumorigenesis tahap awal, TGF- β berperan sebagai faktor supresor, namun apabila terjadi aktivasi sinyal pengaktifan TGF- β yang berlebihan justru akan berkontribusi terhadap berlanjutnya progresi tumor oleh karena terjadinya resistensi efek supresif (Fabregat, *et.al.*, 2016). Hipotesis *stem cell* kanker mengatakan bahwa berbagai jenis tumor diinisiasi oleh suatu sub populasi sel yang menampilkan karakteristik seperti stem cell yang disebut dengan *stem cell-like cancer cells* atau *tumor initiating cells* (TICs) yang berkontribusi terhadap terjadinya resistensi obat. Sifat *self renewal* dari TICs ini ditekan oleh terapi farmakologi yang menghambat sinyal TGF- β , hal ini mengindikasikan bahwa jalur sinyal TGF- β berperan penting dalam menjaga sub populasi TICs (Kuo Lo, *et al.*, 2012).

Pada kadar yang tinggi, TGF- β sering menghambat proliferasi sel secara reversibel, beberapa *stem cell* dewasa tidak hanya mengekspresikan reseptor TGF- β pada permukaan selnya namun juga dapat bertahan pada posisi diam (*quiescent*) selama beberapa bulan, diam di sini berarti bahwa *stem cell* dapat memasuki siklus sel kembali sebagai respon terhadap kondisi lingkungan tertentu, hal ini berbeda dengan kondisi penuaan sel dan diferensiasi sel pada umumnya. Kemampuan anggota TGF- β superfamily dalam menyeimbangkan antara proses proliferasi sel yang aktif dan siklus sel yang reversibel penting untuk menjaga kemampuan *stem cell* untuk berespon cepat terhadap perubahan fisiologi jaringan (Oshimori & Fuchs, 2013). Jalur sinyal TGF- β mengendalikan proses biologi pada spektrum luas dari homeostasis sistem imun sampai *self renewal* (Blank & Karrison, 2018).

Tulisan ini bertujuan untuk menjelaskan peran TGF- β dalam regulasi beberapa proses seluler yang meliputi *self renewal*, diferensiasi, dan proliferasi *stem cell*.

Sifat Aktivitas TGF- β

TGF- β merupakan faktor yang disekresikan, dan tergantung pada tipe sel, dan ekspresi ligan dan dosis. TGF- β bersifat pleiotropik, dan kadang antagonis dengan efek seluler dalam hal proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan kematian sel (Oshimori & Fuchs, 2013).

Aksi dari TGF beta tergantung pada beberapa parameter termasuk keberadaan sitokin-sitokin lain. Pada beberapa contoh, efek biologis TGF beta dimodulasi oleh sitokin mitogenik yang berfungsi membatalkan efek inhibitori TGF beta. Hal ini meyakinkan bahwa SCF memicu survival *stem cell* hematopoietik dan mencegah efek penghambatan TGF beta pada sel ini (Salm, *et.al.*, 2012).

Faktor TGF- β superfamily selain terdiri dari TGF- β 1-3 juga terdapat BMP (*bone morphogenetic protein*), GDFs (growth differentiation factors), AMH (anti-Mullerian hormon, Activin, dan Nodal. Tipe ligand BMPs dan Nodal ditemukan pada vertebrata dan invertebrate. Sintesis dan ekspresi reseptor TGF- β 1 terjadi di banyak sel, namun aktivasinya bersifat parakrin dan terbatas pada tempat di mana TGF- β 1 dihasilkan. Ekspresi TGF- β 1 dipengaruhi oleh plasmin, matriks metalloproteinase, trombospondin-1, pH, dan ROS. Namun, aktivasi TGF- β 1 juga dikendalikan oleh integrin tertentu yang dapat berikatan dengan sekuen Arg-Gly-Asp pada LAPs (*latency associated proteins*) menghasilkan perubahan konformasional dari bentuk aktif ke bentuk prodomain. Sehingga bagi keseluruhan superfamily, agonis dan antagonis faktor ekstraseluler terlarut pada jaringan berkontribusi pada kompleksitas pengaturan akses ligan terhadap reseptornya (Oshimori & Fuchs, 2013).

Sinyal ligan TGF- β diaktifkan oleh ikatan serin-treonin kinase trans membran, yang dikenal sebagai reseptor tipe I dan II, pada vertebrata ada 7 tipe reseptor tipe I (*Activin-receptor like kinases tipe* / ALKs 1-7, dan 5 reseptor tipe II. ligan tgf superfamily berikatan secara spesifik dengan kompleks reseptor tipe I dan II, saat aktivasi ligan, sebuah reseptor tipe II memfosforilasi reseptor tipe I partnernya. Efektor kanonikal inti adalah regulatori R-Smad 1,2,3,5, dan 8. Smad 2/3 difosforilasi oleh ALK4/5/7. Sebaliknya, Smad1/5/8 difosforilasi oleh ALK1/2/3/6. Smad inhibitori (Smad6 dan 7) dapat mengganggu percabangan tersebut dengan berikatan secara langsung dengan R-Smad dan membloking modifikasinya (Oshimori & Fuchs, 2013).

Faktor Yang Mengendalikan Proses Perkembangan *Stem Cell*

Proses perkembangan sel dikendalikan oleh faktor ekstrinsik dan intrinsik. Faktor intrinsik meliputi proses epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi histon yang akan menentukan diferensiasi sel, sedangkan *self renewal* dan pluripotensi stem cell dipengaruhi oleh faktor transkripsi utama yaitu Tcf3, Nanog, Oct4, dan Sox2. Beberapa faktor ekstrinsik yang diduga berpengaruh meliputi LIF (leukemia inhibitory factor), BMP signaling (*bone morphogenetic protein*), fibroblast growth factor (FGF), dan Activin/Nodal signaling. Pada ESC, Activin/Nodal signaling adalah faktor penting untuk self renewal dan pluripotensi oleh karena memicu kehadiran pSmad2/3 dan transaktivasi gene pluripotensi (Nanog) di nukleus, hal ini ditunjukkan bahwa sel epiblast tanpa Nodal dan Smad2/3 biasanya berukuran kecil dan mengekspresikan Oct 4 dalam jumlah kecil (Oshimori & Fuchs, 2013).

Smad berikatan dengan DNA pada afinitas rendah dan membutuhkan interaksi dengan faktor transkripsi untuk menjaga stabilitas ikatannya dengan kromatin. Faktor transkripsi Oct4, Nanog, dan Sox2 berikatan dengan sejumlah gen yang penting untuk pluripotensi. Sebagai respon terhadap BMP signaling, Smad1 (diduga bersama Smad4) berikatan dan meregulasi gen-gen yang menjadi target kompleks transkripsi Oct4/Nanog/Sox2. Dalam hal yang sama, sebagai respon terhadap Nodal/Activin signaling, Smad3 (diduga bersama Smad4) membentuk kompleks fisik

dengan Oct4 dan secara langsung meregulasi beberapa gen yang sama yang diikat oleh Oct4. Defisiensi Oct4 menyebabkan reduksi yang dramatis dari Smad3 dan gen-gen yang secara normal diikat oleh Oct4, dan Smad3 menjadi kehilangan tanggung jawabnya terhadap Activin/Nodal signaling (Oshimori & Fuchs, 2013).

TGF- β Meregulasi *Self Renewalstem Cell*

Self renewal adalah kemampuan *stem cell* untuk menduplikasi diri tanpa kehilangan potensial perkembangannya, kapasitas ini penting untuk memelihara keberlangsungannya. TGF- β merupakan anggota family *polypeptide growth factor* yang pada manusia terdiri dari lebih dari 30 anggota termasuk activins, BMP (*bone morphogenic protein*), dan lain-lain. TGF- β family merupakan sitokin multifungsional yang meregulasi perkembangan proses seluler, termasuk meregulasi homeostasis, regenerasi jaringan, dan self renewal (Blank&Karrison, 2018).

TGF- β (dan 30 protein lain) telah diidentifikasi sebagai anggota TGF- β superfamily yang meliputi 3 isoform (b1,b2,b3), 3 isotype activin, dan 20 isoform BMP, yang di jaringan terdapat dalam tipe isoform tertentu (Liu, *et.al.*, 2013). Lima jenis Smad pada mamalia (Smad1, 2, 3, 5, 8) berperan sebagai substrat reseptor TGF- β atau disebut RS-Smad (receptor regulatory Smad). Smad 1,5,8 merupakan substrat untuk reseptor BMP dan anti-Muellerian, Smad 2 dan 3 untuk reseptor TGF- β , activin, dan Nodal. Delapan protein Smad dikodekan oleh genom pada manusia dan tikus, 4 pada *Drosophila*, dan 3 di *C.elegans*. (Liu *et.al.*, 2013). Pada *stem cell* embrionik, BMP4 (anggota TGF beta family) dibutuhkan untuk *self renewal* ESC (Rao *et.al.*, 2017).

Respons transkripsi dimediasi Smad dipengaruhi oleh beberapa faktor transkripsi lain seperti *OCT4*, *SOX2*, dan *NANOG*, dan interaksi dengan sinyal-sinyal yang lain seperti faktor kromatin. Ekspresi gen-gen yang berperan pada self renewal diregulasi oleh faktor represi transkripsi pada masa awal perkembangan (Gaarenstroom & Hill, 2014).

Jalur Sinyal TGF- β /SMAD Berperan Dalam Diferensiasi *Stem Cell*

Mesenchymal Stem Cell (MSC) merupakan sumber sel alternatif oleh karena kapasitas proliferasi dan potensi diferensiasi yang tinggi (Zhang *et.al.*, 2015). TGF- β 1 memunculkan efek migrasi, diferensiasi, dan imunomodulasi MSC (Niu, *et.al.*, 2017).

Pada proses diferensiasi kartilago, ada beberapa jalur sinyal yang melibatkan properti mekanik yaitu sinyal *insulin growth factor-1* (IGF-1), *mitogen activated protein* (MAP) kinase, dan TGF- β . Dari ketiga jalur sinyal ini, sinyal TGF- β /SMAD berperan paling dominan. Sinyal TGF- β /SMAD terbagi menjadi 2 cabang yang berbeda, yaitu cabang TGF- β /Activin/Nodal dan cabang BMP/GDP. SMAD2 dan SMAD 3 yang merupakan faktor transkripsi pada cabang TGF- β /Activin/Nodal difosforilasi melalui ikatan antara ligan dengan reseptor tgf beta-1 atau TGF- β -2 pada articular kondrosit. Sedangkan fosforilasi SMAD1, SMAD5, dan SMAD8 pada cabang BMP/GDP berhubungan dengan modulasi hipertrofi kondrogenik. Interaksi fosforilasi transisional

antara SMAD2/3 dan SMAD1/5/8 pada kedua cabang tersebut sampai saat ini belum banyak diungkap. Keterkaitan antara dua cabang jalur sinyal R-SMAD dan crosstalk mekanotransduksi dengan sinyal integrin beta-1 pada regulasi kondrogenesis MSC telah diketahui (Zhang *et.al*, 2015).

Blocking pd sinyal TGF- β /Activin/Nodal akan meningkatkan hipertrofi, aktivasi BMP/SMAD1/5/8, dan sinyal integrin, sedangkan inhibisi interaksi antara integrin-ECM akan menekan hipertrofi dan mengaktivasi TGF- β /SMAD2/3. Hal ini menunjukkan peran sinyal TGF- β /SMAD dan integrin dan terjadi *crosstalk* keduanya pada proses hipertrofi (Zhang,*et.al.*, 2015).

Beberapa miRNA telah terbukti meregulasi nasib sel dengan memodulasi TGF- β signaling. Smad merupakan target dari kluster miR-23b yang fungsinya merepresi program diferensiasi dari sel hepar (hepatoblast). Dua jenis miRNA, miR-302b dan miR-20a, terdapat dalam jumlah yang melimpah di endoderm, mensupresi sinyal TGF- β dengan target TGFbR2, dan ekspresi miR-320b selama diferensiasi stem cell embrionik berhubungan dengan menurunnya ekspresi marker liver (Fabregat *et.al*, 2016).

TGF- β Mengendalikan Proses Proliferasi Sel

Pada sel liver, TGF- β berperan pada 2 hal yaitu regulasi proliferasi dan regulasi apoptosis. Pada satu sisi, yang merupakan proses awal, TGF- β menginduksi sinyal intraseluler yang memediasi *cell cycle arrest* dan apoptosis, di sisi lain, TGF- β mengaktifkan sinyal proliferasi dan antiapoptosis melalui aktivasi jalur EGFR. Selanjutnya, loop EGFR yang diaktifkan oleh TGF- β di sel liver mensyaratkan aktivitas matriks metalloproteinase TACE/ADAM17. Crosstalk antara TGF- β dan faktor pertumbuhan lain dan jalur kemokin telah diketahui dan terjadinya deregulasi akan memicu aktivitas pro-tumorigenik pada HCC (Fabregat,*et.al.*, 2016).

Pada sel kanker, hilangnya sinyal pengaktifan TGF- β menurunkan kemampuan untuk inisiasi *cell cycle arrest*. miRNA berperan sebagai onkogen-*like* pada proses supresi translasi tumor supresor yang meregulasi proliferasi sel. miRNA menekan sinyal TGF- β dengan merepresi translasi gen *TgfbR1* dan *Klf11*. TGF- β disebut sebagai sitokin multifungsional yang mengendalikan proses seluler (proliferasi sel) dengan menghambat transisi siklus sel dari fase G ke S melalui aktivasi protein kinase dan koaktivator yang meregulasi siklus sel. TGFBR2 dan KLF11 berfungsi sebagai mediator positif jalur sinyal TGF- β , sehingga supresi kedua protein ini oleh miRNA akan menyebabkan penghambatan *cell cycle arrest* yang diinduksi TGF- β (Jung *et.al*, 2012).

Pada kadar yang tinggi, TGF- β sering menghambat proliferasi sel secara reversibel, beberapa stem cell dewasa tidak hanya mengekspresikan reseptor TGF- β pada permukaan selnya namun juga dapat bertahan pada posisi diam (*quiescent*) selama beberapa bulan, diam di sini berarti bahwa *stem cell* dapat memasuki siklus sel kembali sebagai respon terhadap kondisi lingkungan tertentu, hal ini berbeda dengan konsisi penuaan sel dan diferensiasi sel pada umumnya. Kemampuan anggota TGF- β superfamily dalam menyeimbangkan antara proses prliferasi sel yang aktif dan siklus sel yang reversibel penting untuk menjaga kemampuan stem cell untuk berespon

cepat terhadap perubahan fisiologi jaringan (Oshimori & Fuchs, 2013). Proliferasi sel progenitor atau stem cell menurun oleh karena adanya penghambatan sinyal TGF- β (Kandasamy *et.al*, 2014).

Regulasi Ekspresi Gen Oleh Smad Dan Diversitas Respon Transkripsi

Gen terkait jalur TGF- β dapat dikelompokkan menjadi 5 kategori yaitu reseptor, ligan, substrat reseptor, adaptor, dan Smads inhibitori. Gen-gen tersebut adalah TGF- β 1-3, TBRIII, TGF- β RAP1, BMP1-7, BMP9,10, BMP15, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, SMAD1-7, SMAD9, SPTBN1 (b2SP), ACVR1, ACVR1B, ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, ACVRL1, ZFYVE9, INHA, INHBA, INHBB, INHBC, INHBE, GDF1, GDF11, dan NODAL (Rao,*et.al.*, 2017).

Pada sebagian besar sel, jalur sinyal TGF- β mengatur ekspresi gen-gen yang aktivitasnya menentukan proses proliferasi sel dan perbaikan jaringan. Regulasi ekspresi gen merupakan inti dari jalur aktivasi sinyal TGF- β yang diawali melalui ikatan dengan kompleks reseptor serin/threonine kinase tipe I dan II, reseptor tipe II memfosforilasi dan mengaktifkan reseptor tipe I yang selanjutnya akan memfosforilasi dan mengaktifkan faktor transkripsi Smad. TGF- β akan berikatan dengan reseptor yang memfosforilasi Smad 2, Smad 3, dan Smad 1. Reseptor *Bone Morphogenic Protein* (BMP) memfosforilasi Smad 1, 5, dan 8 (Fabregat *et.al*, 2016).

Pada vertebrata, dikenal ada 7 reseptor tipe I (*activin-like receptor kinase* ALK 1-7) dan 5 reseptor tipe II yang berbeda. Sinyal TGF- β khususnya via reseptor tipe I (ALK5), dan reseptor tipe II (Tbeta RII), keduanya disyaratkan untuk aktivasi sinyal. Setelah terjadi ikatan antara ligan dan reseptornya, selanjutnya akan mengaktifkan sinyal SMAD. SMAD adalah suatu protein faktor transkripsi yang terdiri dari 8 anggota (SMAD 1-8) yang selanjutnya dibagi menjadi 3 kelas berdasarkan perangkat struktural dan fungsionalnya yang terfosforilasi dan teraktivasi langsung oleh reseptor kinase tipe I adalah SMAD 1,2,3,5, dan 8 (dikenal dengan R-SMAD). Selama proses fosforilasi, R-SMAD membentuk kompleks dengan *common* SMAD yaitu SMAD4 menghasilkan akumulasi kompleks teraktivasi pada inti sel. Selanjutnya kompleks R-SMAD – SMAD4 bekerja sama dengan koregulator transkripsi yang akan menentukan target pengenalan gen dan regulasi transkripsi. Inhibitory SMADs (SMAD6 dan SMAD7) berfungsi menghambat TGF- β -*signaling*. TGF- β /activin dan BMP menggunakan subset R-SMAD yang berbeda, R-SMAD2/3 secara khusus menyampaikan sinyal dari TGF- β dan reseptor activin sedangkan R-SMAD1/5/8 utamanya mengoperasikan reseptor BMP (Blank & Karrison, 2018).

Seperti halnya TGF- β , Smad4 terkait dengan supresi sekaligus promosi tumor pada HCC, Smad bersama dengan koaktifator dan korepresor meregulasi ekspresi gen. Baru-baru ini, dikenal adanya reseptor orphan (NR4A1) yang berperan sebagai inhibitor endogen pada TGF- β pathway dengan merekrut kompleks repressor untuk gen-gen TGF- β target. TGF- β juga diketahui menginduksi perubahan pada DNA metilasi, dan hal ini bersifat stabil pada sub populasi sel kanker hati (Fabregat *et.al*, 2016).

Saat terfosforilasi, R-Smad dapat membentuk kompleks dengan mediator Smad umum yaitu (co-Smad = Smad4), translokasi ke nukleus dan membentuk suatu faktor transkripsi bipartite aktif. Smad mensyaratkan kromatin untuk merakit mesin transkripsi dasar sehingga dapat mempengaruhi transkripsi melalui modulasi struktur kromatin. Hal ini dapat mengaktifkan atau menekan transkripsi melalui chromatin-modifying co-activators seperti CBP histone acetyltransferase (HATs) atau co-repressor seperti histone deacetylases (HDACs) atau ATPase dari chromatin-remodeling complex. Diversitas respon transkripsi ini ditentukan juga oleh perbedaan spesifitas sekuen DNA. Kompleks Smad4 dan Smad2/3 terfosforilasi/teraktivasi berikatan dengan sekuen AGAC atau GTCT, disebut dengan *Smad-binding element* (SBE), sedangkan kompleks Smad4-pSmad1/5/8 berikatan dengan sekuen GGCGCC atau GGAGCC yang disebut sebagai *BMP-response element* (BRE). Mayoritas jalur sinyal TGF- β terjadi melalui R-Smad terfosforilasi, dan tidak semua respon terkait dengan Smad4. Suatu NF κ B, yang disebut dengan I kappa B kinase (IKK α) pada keratinosit epidermis diketahui merekrut pSmad2/3 ke suatu region promoter spesifik dan menyebabkan diferensiasi. Telah diketahui juga bahwa peran Smad4-independent terhadap pR-Smads berimplikasi pada maturasi miRNA di nukleus (Oshimori & Fuchs, 2013).

Transplantasi *Stem Cell* Mesenkimal Mampu Mengaktifkan Sinyal TGF- β

Pada MSC tulang, TGF- β yang dihasilkan oleh osteoclast akan merekrut MSC tulang ke tempat terjadinya remodeling tulang melalui pSmad signaling kanonikal. Hal yang cukup menarik bahwa baik pada keadaan over aktivasi atau inhibisi TGF- β signaling menyebabkan reduksi MSC yang signifikan pada remodeling tulang sehingga mekanisme ini cukup menjelaskan bahwa keberadaan TGF- β 1 merupakan penentu berapa banyak MSC tulang yang direkrut ke tempat terjadinya resorpsi tulang yang mensekresikan faktor seperti BMPs, IGFs, dan PDGF yang memicu diferensiasi MSC menjadi osteoblast (Oshimori & Fuchs, 2013).

Transplantasi MSC pada kasus colitis menginduksi polarisasi makrofag M2 yang muncul sebagai sumber utama TGF- β , transplantasi MSC mengaktifkan jalur sinyal TGF- β untuk memacu proses pemulihan colitis DSS (dextran sulfate sodium)/colitis yang diinduksi penurunan DSS. TGF- β signaling dilaporkan berperan selama pathogenesis dan recovery colitis yang diinduksi inflamasi.

Eksresi dan fosforilasi SMAD2 merupakan komponen kunci TGF- β signaling, pada sebagian besar sel, kompleks heteromerik Smad2 dan Smad4 dan bertranslokasi ke nukleus untuk mencegah sel memasuki siklus sel yang aktif. Penghambatan TGF- β signaling oleh suatu inhibitor TGF- β IR yaitu SB435142, secara efektif menghambat efek terapeutik transplantasi MSC. Dilengkapi dengan adanya pengamatan pada faktor-faktor inflamasi, didapatkan bahwa transplantasi MSC melemahkan inflamasi lokal dengan memperbanyak sinyal TGF- β . Lebih jauh lagi, MSC diketahui melepaskan faktor-faktor pertumbuhan untuk menginduksi polarisasi makrofag subtype M2 yang akan menghasilkan sinyal TGF- β ke sel epitel sehingga akan diikuti oleh pelemahan

inflamasi dan meningkatkan proses pemulihan. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa transplantasi MSC mampu mengaktifkan sinyal TGF- β (Wang *et.al.*, 2014).

TGF- β superfamily berperan penting pada perkembangan awal vertebrata untuk meregulasi spesifikasi *germ layer* dan organogenesis. Proses ini berpengaruh pada ekspresi gen melalui interaksi dengan faktor transkripsi tertentu, kofaktor, dan kromatin. TGF- β superfamily terdiri atas ligan-ligan *tgfb*s, *Activins*, *Nodal*, *BMP*, *GDFs* (*growth differentiation factors*), *anti-Mullerian hormones*, dan juga ligan antagonis *Lefty1/2*. Pada jalur kanonikal, ligan berikatan dengan kompleks heteromerik reseptor serine/threonine kinase yang memicu aktivasi dan fosforilasi R-Smads. Secara umum, R-Smads yang diaktifkan oleh TGF- β s, *Nodal*, dan *Activin* adalah *Smad2/3* sedangkan sinyal ligan *BMP* dan *GDFs* melalui *Smad1/5/8*. Saat terfosforilasi, R-Smad dipertahankan di nukleus untuk meregulasi transkripsi gen target. *Inhibitor Smad*, *Smad6/7*, merupakan regulator feedback negatif dengan cara mendegradasi reseptor (Gareenstroom & Hill 2014).

Peran TGF- β Dalam Menjaga Pluripotensi *Stem Cell* Embrionik

Pada embrio tikus, *Nodal*, sebagai ligan TGF- β superfamily tahap awal, dibutuhkan untuk menjaga pluripotensi dengan meregulasi ekspresi *Oct4* dan *Nanog*. *Nodal* dan *BMP signaling* bekerja sama dengan *Wnt* dan *FGF* untuk menentukan pola sel selama proses gastrulasi. Sinyal *Nodal* pada level tinggi melalui *Smad2/3* akan menginduksi pembentukan endoderm, sedangkan pada level rendah akan menghasilkan mesoderm. *BMP4* bekerja sama dengan *Smad2/3* menentukan pola *primitive streak* (Gareenstroom & Hill 2014).

Interaksi antara *BMP* dan *Activin/Nodal signaling* penting untuk mengatur keseimbangan *self renewal* atau diferensiasi. Pada *mESC*, *BMP* menginduksi ekspresi gen *Id* yang diperlukan untuk menjaga sifat pluripotensi. Akan tetapi, *Nodal* dapat menghambat *BMP signaling* melalui induksi *Smad7* yang merupakan regulator negatif *Smad1/5* signaling. Antagonisme *BMP* dan *Activin/Nodal* ini dapat terjadi oleh adanya kompetisi dalam mengikat *Smad4*. Diferensiasi pada *hESC* yang diinduksi *BMP*, dihambat oleh *Activin/Nodal signaling* melalui *Smad2*, hal ini diperlukan untuk menjaga ekspresi *Nanog* dan *Oct4* dan memastikan sel berada dalam kepluripotensiannya (Gareenstroom & Hill 2014).

KESIMPULAN

TGF- β merupakan suatu polipeptida regulator fungsional yang mengendalikan banyak aspek fungsi seluler yang meliputi *self renewal*, diferensiasi, proliferasi, migrasi, apoptosis, adhesi, angiogenesis, dan survival. TGF- β sebagai sitokin pleiotropik telah terbukti berperan dalam regulasi diferensiasi stem cell melalui *cross talk* terkait jalur *Smad* dan non-*Smad*.

DAFTAR PUSTAKA

- Blank , U., & Karlsson, S. (2015). TGF-b signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood* , 3542-3552.
- Fabregat, I., Moreno-C, J., Sanchez, A., Dooley, S., Dewidar, B., Giannelli, G., et al. (2016). TGF-b signalling and liver disease. *FEBS*, 2219-2232.
- Gaarenstroom, T., & S. Hill, C. (2014). TGF-b signaling to chromatin: How Smads regulate transcription during self-renewal and differentiation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 107-118.
- J. Jung, C., Iyengar, S., R. Blahnik, K., X. Jiang, J., Tahimic, C., J. Torok, N., et al. (2012). Human ESC Self-renewal Promoting microRNAs Induce Epithelial–Mesenchymal Transition in Hepatocytes by Controlling the PTEN and TGFb Tumor Suppressor Signaling Pathways. *Signaling and Regulation*, 979-993.
- Kandasamy, M., Lehner, B., Kraus, S., Sander, P. R., Marschallinger, J., J. Rivera, F., et al. (2014). TGF-beta signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons. *J. Cell. Mol. Med*, 1444-1459.
- Kuo Lo, P., Kanojia, D., Liu, X., Singh, U. P., Berger, F. G., Wang, Q., et al. (2012). CD49f and CD61 identify Her2/neu-induced mammary tumor initiating cells that are potentially derived from luminal progenitors and maintained by the integrin-TGFβ signaling. *Oncogene*, 2614–2626.
- Liu, Y., Zheng, W., Gao, W., Shen, Y., & Ding, W. (2013). Function of TGF-beta and p38 MAKP Signaling Pathway in Osteoblast Differentiation from Rat Adipose-Derived Stem Cells. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 1611-1619.
- Niu, J., Yue, W., Le-Le, Z., Bin, L., & Hu, X. (2017). Mesenchymal Stem Cells Inhibit T Cell Activation by Releasing TGF-β1 from TGF-β1/GARP Complex. *Oncotarget*, 99784-99800.
- Oshimori, N., & Fuchs, E. (2012). The Harmonies Played by TGF-β in Stem Cell Biology. *Cell Stem Cell*, 751–764.
- Rao, S., Zaidi, S., Banerjee, J., Jogunoori, W., Sebastian, R., Mishra, B., et al. (2017). Transforming Growth Factor-b in Liver Cancer Stem Cells and Regeneration. *Hepatology Communications* , 477–493.
- Salm, S., Burger, P. E., & Wilson, E. L. (2012). TGF-β and Stem Cell Factor Regulate Cell Proliferation in The Proximal Stem Cell Niche. *Prostate*, 998–1005.

Wang, C., Chen, J., Sun, L., & Liu, Y. (2014). TGF-beta signaling-dependent alleviation of dextran sulfate sodium-induced colitis by mesenchymal stem cell transplantation. *Mol Biol Rep*, 1-7.

Zhang, T., Wen, F., Wu, Y., Hng Goh, G. S., Ge, Z., Tan, L. P., et al. (2015). Cross-talk between TGF-beta/SMAD and integrin signaling pathways in regulating hypertrophy of mesenchymal stem cell chondrogenesis under deferral dynamic compression. *Biomaterials*, 72-85.