



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Peran Kunci cGAS dan Trex1 dalam Modulasi Respon Imun Terhadap Radiasi



CrossMark

Rhandyka Rafli^{1*}, Wirisma Arif Harahap²,
Soehartati Gondhowiardjo³, Andani Ekaputra²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRACT

Background: The immune response to tumors triggered by radiation is a complex phenomenon involving interactions between various immune system components and cellular molecules. The cGAS (Cyclic GMP-AMP Synthase) and Trex1 (Three-prime Repair Exonuclease 1) genes play important roles in detecting and responding to radiation-induced DNA damage, through the cGAS-STING pathway and the dsDNA degradation mechanism, respectively. This study discusses the critical role of cGAS and Trex1 in modulating the immune response to radiation.

Methods: This study is an observational literature review that summarizes meta-analysis studies, systematic observations, randomized clinical trials, observational studies, and case reports regarding the role of cGAS and Trex1 in radiation-induced immune responses. The search study was conducted on online databases published up to 2023.

Results: cGAS recognizes dsDNA in the cytosol and triggers an innate immune response through

the production of cGAMP, which activates the adapter protein STING, causing the expression of proinflammatory cytokines. In contrast, Trex1 functions to eliminate DNA fragments, reducing excessive stimulation of the cGAS-STING pathway, which is important for avoiding autoimmune responses and increasing the efficacy of anti-tumor therapy. Research shows that radiation dose fractionation affects the activation and efficacy of this immune response, with certain doses and fractionation schemes increasing Trex1 expression and influencing the immune response to tumor cells which can have local and systemic impacts in the form of abscopal effects.

Conclusion: The interaction between the cGAS and Trex1 genes plays an important role in regulating the immune response to DNA damage induced by radiation. Through activation of the cGAS-STING pathway and modulation by Trex1, radiation therapy not only damages cancer cell DNA but also triggers an immune response that can enhance tumor amplification.

Keywords: cGAS-STING Pathway, Trex1, Immune Response, Radiotherapy.

Cite This Article: Rafli, R., Harahap, W.A., Gondhowiardjo, S., Ekaputra, A. 2024. Peran Kunci cGAS dan Trex1 dalam Modulasi Respon Imun Terhadap Radiasi. *Intisari Sains Medis* 15(1): 319-324. DOI: [10.15562/ism.v15i1.1972](https://doi.org/10.15562/ism.v15i1.1972)

ABSTRAK

Latar belakang: Respon imun terhadap tumor yang terpicu oleh radiasi merupakan fenomena kompleks yang melibatkan interaksi antara berbagai komponen sistem imun dan molekul seluler. Gen cGAS (Cyclic GMP-AMP Synthase) dan Trex1 (Three-prime Repair Exonuclease 1) memainkan peranan kritis dalam mendeteksi dan merespon kerusakan DNA yang diinduksi oleh radiasi, melalui pathway cGAS-STING dan mekanisme degradasi dsDNA, masing-masing. Penelitian ini membahas mengenai peran kunci cGAS dan Trex1 dalam modulasi respon imun terhadap radiasi.

Metode: Studi ini adalah studi tinjauan pustaka yang memuat rangkuman studi meta analisis, tinjauan

sistematis, uji klinis acak, studi observasional dan laporan kasus terkait peran cGAS dan Trex1 dalam respon imun terpicu radiasi. Pencarian studi dilakukan pada basis data online yang terpublikasi hingga tahun 2023.

Hasil: cGAS mengenali dsDNA di sitosol dan memicu respon imun innate melalui produksi cGAMP, yang mengaktifkan protein adaptor STING, menyebabkan ekspresi sitokin proinflamasi. Sebaliknya, Trex1 berfungsi untuk mengeliminasi fragmen DNA, mengurangi stimulasi berlebihan dari pathway cGAS-STING, yang penting untuk menghindari respon autoimun dan meningkatkan efikasi terapi anti-tumor. Penelitian menunjukkan bahwa fraksinasi dosis

*Korespondensi:

Rhandyka Rafli; Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia;
rhandykarafli@fk.unbrah.ac.id

Diterima: 15-01-2024

Disetujui: 27-02-2024

Diterbitkan: 31-03-2024

radiasi mempengaruhi aktivasi dan efikasi respon imun ini, dengan dosis dan skema fraksinasi tertentu meningkatkan ekspresi Trex1 dan mempengaruhi respon imun terhadap sel tumor yang bisa berdampak secara local maupun secara sistemik berupa abscopal effect.

Simpulan: Interaksi antara gen cGAS dan Trex1 memegang peran penting dalam mengatur respon imun terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh radiasi. Melalui aktivasi jalur cGAS-STING dan modulasi oleh Trex1, terapi radiasi tidak hanya merusak DNA sel kanker tetapi juga memicu respon imun yang dapat memperkuat penghancuran tumor.

Keywords: cGAS-STING Pathway, Trex1, Respon Imun, Radioterapi

Sitasi Artikel ini: Rafli, R., Harahap, W.A., Gondhowiardjo, S., Ekaputra, A. 2024. Peran Kunci cGAS dan Trex1 dalam Modulasi Respon Imun Terhadap Radiasi. *Intisari Sains Medis* 15(1): 319-324. DOI: [10.15562/ism.v15i1.1972](https://doi.org/10.15562/ism.v15i1.1972)

PENDAHULUAN

Dalam era terapi kanker modern, pemahaman mendalam tentang interaksi antara terapi kanker dan sistem imun telah membuka jalan bagi strategi pengobatan yang inovatif dan lebih efektif.¹ Salah satu area penelitian yang paling menjanjikan adalah penggunaan radiasi tidak hanya sebagai sarana untuk menghancurkan sel kanker secara langsung tetapi juga untuk memodulasi respon imun terhadap tumor. Ini menandai pergeseran paradigma dari melihat radiasi semata-mata sebagai alat untuk membunuh sel tumor menjadi memanfaatkannya sebagai pemicu untuk respon imun yang dapat meningkatkan efikasi pengobatan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa radiasi dapat memicu respon imun yang kompleks, yang melibatkan deteksi kerusakan DNA oleh sistem imun dan aktivasi respon imun yang bertarget.^{2,3}

Di tengah kemajuan ini, peran gen cGAS dan Trex1 dalam respon imun terhadap kerusakan DNA yang diinduksi radiasi menjadi fokus perhatian. Kedua gen ini terlibat dalam mekanisme deteksi dan respons terhadap DNA beruntai ganda (dsDNA) yang rusak, memainkan peran kunci dalam modulasi respon imun terhadap sel tumor. Pemahaman tentang cara kerja gen-gen ini dapat memberikan wawasan baru tentang bagaimana terapi radiasi dapat dioptimalkan untuk tidak hanya menghancurkan sel kanker tetapi juga untuk memicu respon imun yang kuat terhadap tumor.^{4,5}

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif tentang peran cGAS dan Trex1 dalam respon imun terpicu radiasi,

mengeksplorasi potensi mereka dalam meningkatkan efikasi terapi radiasi. Dengan menyoroti mekanisme molekuler yang terlibat dan potensi aplikasi klinis dari penemuan ini, kami berusaha untuk memberikan gambaran tentang bagaimana penelitian masa depan dapat mengarah pada strategi terapi radiasi yang lebih efektif, yang memanfaatkan sepenuhnya interaksi antara radiasi dan sistem imun. Dengan latar belakang ini, bagian berikutnya akan menjelaskan lebih lanjut tentang respon imun tumor yang terpicu oleh radiasi, dengan fokus khusus pada peranan gen cGAS dan Trex1.

Gen Cyclic GMP-AMP Synthase (cGAS) dan Three-prime Repair Exonuclease (Trex1)

Gen cyclic GMP-AMP Synthase (cGAS) memainkan peran penting dalam sistem imun dengan mendeteksi keberadaan DNA asing dalam sitosol, yang merupakan indikator invasi patogen atau kerusakan sel. cGAS, yang merupakan bagian dari keluarga nucleotidyltransferase, mengkatalisasi pembentukan siklus GMP-AMP (cGAMP) dari ATP dan GTP, yang bertindak sebagai second messenger dalam pathway sinyal imun. Penemuan cGAS menandai kemajuan signifikan dalam pemahaman kita tentang mekanisme pertahanan imun innat terhadap infeksi dan kerusakan sel. cGAS terdiri dari 522 asam amino dan terlokalisasi pada membran plasma, dimana strukturnya memungkinkan interaksi dengan dsDNA yang salah tempat atau berasal dari patogen. Bagian N-terminal cGAS, yang mencakup residu asam amino 1-212, penting untuk pengikatan dsDNA, sedangkan domain C-terminal terlibat

dalam aktivitas enzimatik pembentukan cGAMP. Struktur ini memungkinkan cGAS untuk secara spesifik mengenali dan berikatan dengan dsDNA, memulai proses transduksi sinyal imun.^{1,2}

Sejarah penemuan cGAS berawal dari penelitian yang bertujuan untuk memahami bagaimana sistem imun mengenali DNA asing atau yang salah tempat sebagai bagian dari respons imun innat. Pada awalnya, peran cGAS dalam imunologi tidak sepenuhnya dipahami, namun penelitian selanjutnya mengungkapkan bahwa cGAS adalah sensor kunci untuk DNA sitoplasmik, memicu respons imun terhadap berbagai ancaman, termasuk infeksi virus, bakteri, dan bahkan kerusakan sel tumor. Evolusi pemahaman tentang cGAS telah mengarah pada penjelajahan terapeutik baru, khususnya dalam pengembangan strategi untuk meningkatkan respons imun terhadap tumor.^{3,4}

Ekspresi cGAS diatur oleh berbagai faktor dan kondisi seluler, termasuk tipe sel dan status infeksi atau kerusakan DNA. cGAS diekspresikan secara luas di berbagai tipe sel, termasuk sel imun seperti makrofag dan sel dendritik, serta di berbagai jaringan, menunjukkan peran universalnya dalam pertahanan imun. Regulasi ekspresi cGAS memastikan bahwa sistem imun dapat merespons secara efektif terhadap keberadaan DNA asing atau yang salah tempat tanpa memicu autoimunitas.^{5,6}

Fungsi utama cGAS adalah mendeteksi dsDNA dalam sitosol, yang tidak umum di lingkungan seluler dan sering menandakan keberadaan patogen atau kerusakan sel. Setelah mengikat dsDNA, cGAS mengaktifkan sintesis cGAMP,

yang kemudian berinteraksi dengan stimulator of interferon genes (STING). Aktivasi STING memicu transduksi sinyal yang mengarah pada produksi interferon tipe I dan sitokin proinflamasi lainnya, memediasi respons imun innat dan memfasilitasi pengembangan respons imun adaptif. Peran cGAS dalam memicu pathway cGAS-STING menunjukkan pentingnya sensor ini dalam pertahanan terhadap infeksi dan dalam pemeliharaan integritas genom.³ Melalui produksi interferon dan sitokin, cGAS tidak hanya memfasilitasi eliminasi patogen tetapi juga berperan dalam eliminasi sel tumor, menandai potensinya dalam terapi kanker. Studi terbaru menunjukkan bahwa modulasi aktivitas cGAS-STING dapat meningkatkan efikasi imunoterapi dan radioterapi, menggarisbawahi pentingnya penelitian lebih lanjut dalam memanfaatkan pathway ini untuk pengobatan kanker.^{4,5}

Three-prime Repair Exonuclease 1 (Trex1) merupakan gen yang mengkode protein 3'-exonuclease 1, esensial dalam proses pemeliharaan integritas genomik melalui eliminasi nukleotida dari ujung 3' molekul DNA. Protein ini berperan krusial dalam menghilangkan pecahan DNA yang tidak diinginkan, yang mungkin timbul selama replikasi DNA atau sebagai hasil dari kerusakan genetik. Fungsi Trex1 sangat penting dalam meregulasi sistem imun dan memastikan respon yang tepat terhadap infeksi virus, menghindari potensi aktivasi imun yang berlebihan terhadap DNA sendiri atau yang berasal dari patogen.⁶

Sejarah penemuan Trex1 dimulai dengan pengamatan terhadap mekanisme pemeliharaan genom dan respons imun terhadap bahan genetik yang salah tempat. Dalam waktu, peran Trex1 dalam imunologi diperluas untuk mencakup kaitannya dengan penyakit autoimun, di mana mutasi atau disfungsi protein ini terbukti berkorelasi dengan kondisi seperti Aicardi-Goutieres Syndrome (AGS), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), dan kondisi autoimun lainnya. Penelitian ini menyoroti pentingnya Trex1 tidak hanya dalam pemeliharaan genom tetapi juga dalam modulasi respon imun.^{7,8}

Protein Trex1 berlokasi di ruang perinukleus sel dan memiliki struktur yang memungkinkannya untuk efisien

mengakses dan mendegradasi ujung 3' DNA. Struktur molekul Trex1 telah dianalisis melalui teknik kristalografi sinar-X dan resonansi magnetik nuklir, memberikan wawasan tentang cara kerja protein ini pada tingkat atomik. Struktur ini mengungkapkan bahwa Trex1 memiliki domain aktif yang sangat spesifik, yang memungkinkan pengenalan dan penghilangan nukleotida dengan presisi tinggi.^{9,10}

Ekspresi Trex1 diatur oleh berbagai faktor, termasuk sinyal imun dan kondisi stres selular. Regulasi ekspresi ini memastikan bahwa Trex1 dapat melakukan fungsi reparatifnya pada waktu yang tepat, menghindari akumulasi DNA yang tidak diinginkan yang dapat memicu respon imun. Distribusi Trex1 di berbagai tipe sel dan jaringan mencerminkan perannya yang universal dalam pemeliharaan integritas genom dan regulasi imun. Kehadirannya di sel-sel imun juga menunjukkan peran langsung dalam modulasi respon terhadap infeksi.⁹

Fungsi utama Trex1 adalah memelihara kestabilan genomik dengan mengeliminasi DNA yang salah tempat atau rusak yang dapat muncul selama proses seperti replikasi DNA. Dengan menghilangkan pecahan DNA ini, Trex1 mencegah potensi aktivasi imunologis yang keliru terhadap komponen genetik sel sendiri. Fungsi ini krusial dalam konteks infeksi virus, di mana Trex1 membantu mengeliminasi DNA virus yang mungkin berintegrasi ke dalam genom inang atau terakumulasi di dalam sel, sehingga mengurangi kemungkinan deteksi dan aktivasi imun yang berlebihan.^{9,10}

Mutasi dalam gen Trex1 telah dikaitkan dengan berbagai penyakit autoimun. AGS, misalnya, merupakan kondisi yang ditandai dengan aktivasi kronis sistem imun terhadap DNA endogen, seringkali disebabkan oleh kegagalan Trex1 dalam mengeliminasi DNA yang salah tempat. SLE dan kondisi lainnya yang disebutkan menunjukkan spektrum klinis dari disfungsi Trex1, dari gangguan kulit hingga kondisi neurologis dan vaskular yang serius.^{9,10}

Respon imun tumor terpapar radiasi

Paparan radiasi pengion merupakan salah satu metode yang digunakan dalam pengobatan kanker, namun efeknya

terhadap sistem imun sangatlah kompleks. Radiasi tidak hanya membunuh sel kanker, tetapi juga dapat memicu respon imun yang berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan. Respon imun yang terpapar oleh radiasi melibatkan berbagai mekanisme seluler dan molekuler yang berinteraksi secara dinamis.¹⁰

Radiasi pengion dapat menyebabkan kematian sel melalui berbagai mekanisme, termasuk apoptosis, nekrosis, mitotik katastrofik, dan kematian sel imunogenik. Proses ini menghasilkan pelepasan berbagai molekul yang disebut dengan damage-associated molecular pattern (DAMP) molecules. Molekul DAMP seperti high mobility group protein box 1 (HMGB1), adenosine triphosphate (ATP), heat-shock proteins (HSPs), dan interleukin-1 (IL-1) merupakan sinyal penting yang memicu aktivasi sistem imun. Molekul-molekul ini dapat ditangkap oleh sel dendritik, yang berperan penting dalam priming sel T naif.¹⁰

Selain itu, interferon tipe 1 (IFNs) yang dihasilkan dari pathway cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) juga berperan dalam mengaktifkan dan mematangkan sel dendritik. IFNs membantu dalam diferensiasi T-helper 1, turnover sel T, dan aktivasi sel Natural Killer (NK). Proses ini merupakan bagian dari respon imun adaptif yang bertujuan untuk mengeliminasi sel kanker.¹¹

Aktivasi sel dendritik oleh DAMP dan IFNs mengarah pada pengaktifan MHC class II, yang berinteraksi dengan sel T helper CD4. Interaksi ini memicu sekresi berbagai sitokin dan kemokin yang berperan dalam merekrut dan mengaktifkan sel T CD8+ dalam membunuh sel kanker. Sel dendritik yang teraktivasi, berfungsi sebagai antigen presenting cells, menampilkan MHC class I di permukaannya, memungkinkan sel T CD8+ untuk mengenali dan menyerang antigen tumor.^{12,13}

Respon imun terpapar radiasi ini tidak hanya bekerja secara lokal pada sel target radiasi tetapi juga bisa terjadi pada daerah sekitar tumor target radiasi, yang dikenal dengan efek bystander. Efek ini menunjukkan bahwa sistem imun adaptif yang terpapar oleh radiasi bersifat sistemik, sehingga dapat menyebabkan pengecilan tumor yang berada jauh dari

area yang terkena radiasi. Fenomena ini menunjukkan potensi radiasi dalam merangsang respon imun yang dapat membantu dalam pengendalian tumor secara lebih luas.¹⁴

Efek abscopal, yang berasal dari kata Latin “ab,” berarti jauh, dan “scopus,” yang berarti target, merupakan fenomena langka namun signifikan dalam pengobatan kanker dengan radioterapi. Fenomena ini mengacu pada efek terapeutik radiasi yang terjadi jauh dari lokasi target radiasi, seringkali menyebabkan pengecilan atau hilangnya tumor sekunder yang tidak diradiasi langsung. Dalam konteks onkologi modern, pemahaman dan pemanfaatan efek abscopal menjadi semakin penting, terutama dalam upaya mengintegrasikan radioterapi dengan strategi imunoterapi untuk memaksimalkan respons imun terhadap sel kanker. Siva S et al. mengumpulkan publikasi kasus klinis berupa pengecilan spontan tumor di daerah abscopal setelah pemberian radiasi seperti yang dipaparkan pada **Tabel 1**.¹⁵

Pemahaman tentang mekanisme efek abscopal telah berkembang sejalan dengan kemajuan dalam imunologi tumor dan radiobiologi. Setelah fase priming T-cell yang dipicu oleh radiasi, sel-sel T yang teraktivasi menyebar melalui aliran darah, menciptakan respons imun sistemik yang dapat mengenali dan menyerang tumor metastasis jauh dari situs radiasi awal. Radiasi tidak hanya merusak DNA sel

tumor secara langsung tetapi juga memicu respon imun adaptif dengan melepaskan antigen tumor dan molekul sinyal imunogenik, seperti DAMP dan sitokin proinflamasi, yang mempromosikan presentasi antigen dan aktivasi sel T lebih lanjut.^{15,16}

Penelitian terbaru menunjukkan peran penting dari pathway cGAS-STING dalam mediasi efek abscopal. Kerusakan DNA yang diinduksi radiasi memicu aktivasi cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) yang mendeteksi DNA di sitoplasma. cGAS menghasilkan siklus GMP-AMP (cGAMP) yang mengaktifkan stimulator of interferon genes (STING), memicu produksi interferon tipe I dan memfasilitasi respons imun antitumor. Selain itu, Trex1, sebuah eks nuklease, berperan dalam metabolisme DNA yang rusak. Penelitian menunjukkan bahwa inhibisi Trex1 dapat meningkatkan efikasi radioterapi dengan memfasilitasi akumulasi DNA di sitoplasma, memperkuat aktivasi cGAS-STING, dan mengintensifkan respons imun terhadap tumor.¹⁶

Memaksimalkan efek abscopal melalui penggunaan strategi terapeutik yang inovatif menjadi fokus penelitian saat ini. Integrasi radioterapi dengan imunoterapi, terutama agen yang menargetkan checkpoint imun, seperti inhibitor PD-1/PD-L1 atau CTLA-4, telah menunjukkan peningkatan efek abscopal dalam studi klinis. Terapi kombinasi ini bertujuan untuk meningkatkan presentasi antigen

tumor dan memperkuat aktivasi dan proliferasi sel T terhadap tumor. Pemilihan dosis dan skema fraksionasi radiasi juga kritis, dengan bukti menunjukkan bahwa fraksionasi dosis rendah bisa lebih efektif dalam menginduksi respons imun sistemik dibandingkan dosis tinggi tunggal, yang mungkin menekan sistem imun.^{15,16}

Meskipun berpotensi besar, penerapan efek abscopal dalam pengobatan kanker menghadapi tantangan. Variabilitas dalam respons pasien terhadap radioterapi dan imunoterapi, disertai dengan kompleksitas interaksi antara tumor dan sistem imun, menuntut strategi individualisasi terapi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons terhadap efek abscopal, memungkinkan seleksi pasien yang tepat untuk terapi kombinasi radiasi dan imunoterapi.¹⁶

Interaksi cGAS dan Trex1 dalam respon imun terpicu radiasi

Kemampuan sel mendeteksi keberadaan benda asing melalui sensor asam nukleat merupakan salah satu prinsip *innate immunity*. Pathway cGAS-STING merupakan respon pengenalan asam nukleat asing yang ada di sitosol, dimana *pathway* ini memiliki regulator yaitu *Three Prime Repair Exonuclease 1* (Trex1). cGAS-STING dan Trex1 dikenal memiliki peran dalam pertahanan terhadap virus, respon imun tumor dan gangguan pada *pathway* ini bisa menyebabkan penyakit autoimun

Tabel 1. Berbagai laporan kasus dengan pengecilan tumor di area abscopal setelah pemberian radioterapi¹⁵

Tahun	Jenis Kelamin (Usia)	Diagnosis	Lokasi Primer	BED Radiasi (Gy)	Lokasi Abscopal	Luaran Klinis
1973	Wanita (35)	Papillary adeno carcinoma	Tidak diketahui	48	Mediastinum	Tidak dijelaskan
1975	Pria (28)	Melanoma	Kulit	56	Para aorta	Meninggal tanpa penyakit
1981	Wanita (73)	Renal cell carcinoma	Ginjal	51	Metastasis paru	Hidup tanpa penyakit
1983	Pria (49)	Adeno carcinoma	Esofagus	48	Metastasis paru	Meninggal dengan penyakit
1983	Pria (56)	Adeno carcinoma	Paru	47.3	Metastasis kulit	Meninggal dengan penyakit
1994	Pria (58)	Renal cell carcinoma	Ginjal	24	Metastasis paru	Meninggal dengan penyakit
1998	Pria (76)	HCC	Hati	Tidak diketahui	Metastasis hepar	Hidup dengan penyakit minimal
2007	Wanita (69)	Cervical carcinoma	Serviks	61	KGB paraaorta	Hidup tanpa penyakit
2011	Pria (63)	HCC	Hati	72	Metastasis paru	Hidup tanpa penyakit
2011	Pria (70)	Merkel cell carcinoma	Kulit	19.2	Kulit lainnya, Metastasis visceral	-

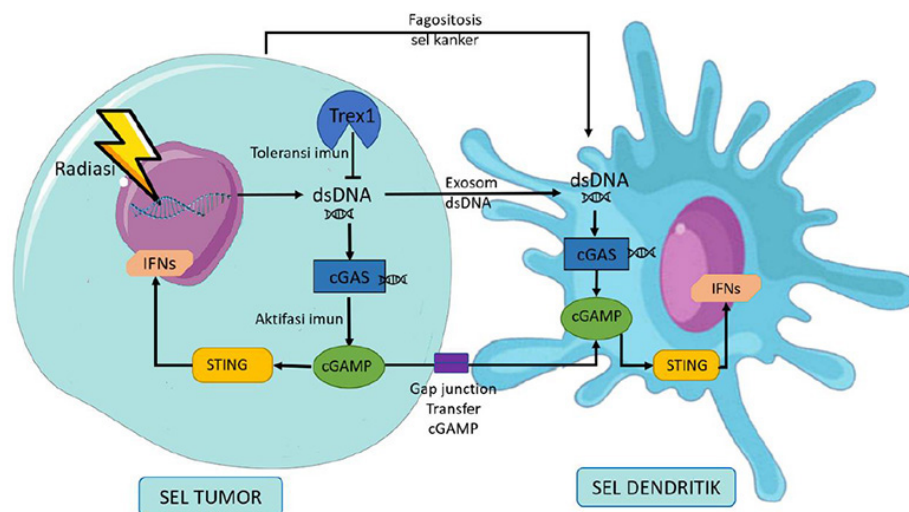
dan potensi munculnya sifat sel punca pada CTC.¹⁷⁻¹⁹

Pemberian radiasi akan menyebabkan sebagian sel kanker yang mengalami *double strand break* DNA (dsDNA) yang gagal diperbaiki. Ketika sel yang rusak ini melanjutkan siklus sel dengan mitosis akan terbentuk micronuclei dengan membrane yang rusak sehingga memaparkan dsDNA dalam sitosol. Sel kanker memiliki gen DNA yang bermutasi, yang akan menyebabkan dsDNA mutasi tersebut ketika masuk ke sitosol akan menjadi non-self-antigen. dsDNA sel kanker pada sitosol akan dideteksi oleh *pathway* cyclic GMP-AMP sintase (cGAS) yang akan menginduksi ekspresi sitokin proinflamasi yang dependen terhadap interferon tipe 1 dan nuclear factor- κ B (NF- κ B). Ikatan dsDNA terhadap cGAS akan semakin stabil jika panjang basa protein > 45. Aktivasi cGAS akan menubuh GTP dan ATP menjadi cGAMP.⁴

cGAMP akan berikatan dengan adaptor local protein STING di endoplasmic reticulum (ER). Aktivasi STING juga bisa dipicu oleh stress ER, liposom virus dan bakteri cyclic dinucleotides (CDNs). Namun, cGAMP mempunyai afinitas dan berikatan lebih kuat terhadap STING dibandingkan stimulus lainnya. STING yang teraktivasi akan berinteraksi dengan TANK-binding kinase 1 (TBK1) pada badan golgi. Fosforilasi TBK1 akan faktor transkripsi interferon regulatory factor 3 (IRF3). Dimer IRF3 yang teraktivasi akan bergerak ke nucleus untuk meregulasi transkripsi interferon- β (IFN β) yang merupakan interferon tipe 1. Proses ini bersama IFN β , TNF dan IL6 yang dihasilkan NF- κ B teraktivasi akan memicu respon imun terhadap tumor.⁴

Trex1 yang mendegradasi dsDNA akan membatasi jumlah ligand cGAS yang akan mengurangi respon pathway cGAS-STING. Produksi IFN β melalui cGAS-STING pathway tidak hanya terpicu di dalam sel kanker namun juga dalam sel dendritic melalui transfer cGAMP dengan mekanisme yang belum dipahami dengan jelas. Upregulasi Trex1 juga mengakibatkan berkurangnya cGAMP yang diambil oleh sel dendritic sehingga mengurangi aktivasi anti-tumor sel T CD8+.^{19,20}

Banyak faktor yang berperan dalam tingkat ekspresi cGAS dan Trex1 seperti



Gambar 1. Pengenalan antigen tumor terpicu radiasi.⁴

kerusakan DNA setelah radiasi, kerusakan membran nukleus, jumlah dsDNA pada sitosol, micronuclei, jembatan kromatin, penempelan Trex1 pada endoplasmic reticulum, separasi fase cGAS-DNA. Dimana faktor tersebut bisa berbeda pada jaringan biopsi maupun pada CTC, sehingga mempengaruhi keseimbangan ekspresi cGAS dan Trex1.^{19,21,22}

Pengaruh fraksinasi dosis terhadap respon imun tumor terpicu radiasi

Dosis radioterapi dan fraksinasi serta teknik yang digunakan memiliki dampak yang besar terhadap respon imun terpicu radiasi. Optimisasi dosis radiasi dan kombinasinya dengan imunoterapi masih menjadi isu utama dalam topik ini. Terdapat potensi memanfaatkan respon imun terpicu radiasi, namun masih terdapat banyak pertanyaan yang belum terjawab seperti dosis radiasi dan imunitas anti tumor. Yang juga masih belum dipahami dengan baik adalah bagaimana efikasi respon imun terpicu radiasi dalam mencapai kontrol lokal dengan variasi ukuran tumor di awal, jenis fraksinasi yang digunakan dan efek langsung radiasi terhadap limfosit sitotoksik pada saat terapi.¹⁶

Data klinis memperlihatkan bahwa *biologically effective dose* (BED) yang lebih tinggi akan meningkatkan kontrol lokal dan tumor dengan rasio α/β lebih rendah seperti kanker payudara akan lebih baik menggunakan hipofraksinasi.²³ Reits

dkk melakukan pemberian radiasi dosis tunggal dengan rentang 1 Gy sampai 25Gy memperlihatkan peningkatan ekspresi MHC class I yang bisa bertahan sampai 3 hari.²⁴ Claire vanpouille dkk yang melakukan radiasi pada cell line kanker payudara menggunakan dosis tunggal 8 Gy, 20 Gy, 30 Gy dan dosis 8 Gy untuk 3 fraksi kemudian menilai kadar ds-DNA, ekspresi Trex1, IFN β dan abscopal effect secara invitro. Ekspresi Trex1 meningkat dengan semakin besar dosis tunggal dan meningkat pesat pada dosis tunggal diatas 12 Gy- 15 Gy, hal ini memperlihatkan adanya ekspresi Trex1 memiliki ambang kadar dsDNA untuk teraktivasi. Ekspresi Trex1 lebih tinggi pada pemberian dosis tunggal 20 Gy dan 30Gy dibandingkan 3x 8Gy. IFN β merupakan produk hasil jalur cGAS-STING Claire vanpouille dkk menemukan ekspresi IFN β lebih tinggi pada dosis 3x8 Gy sehingga disimpulkan pemberian dosis 3x8 Gy lebih baik dalam respon imun terpicu radiasi dibandingkan radiasi dosis tunggal.^{19,25}

Semakin banyak bukti penelitian menunjukkan vaskularisasi tumor merupakan faktor penentu pertumbuhan tumor, derajat hipoksia dan respon radiasi. Vaskularisasi tumor selain itu juga mempengaruhi radiosensitifitas serta infiltrasi sel efektor ke dalam lingkungan mikro tumor. Pemberian dosis radiasi terfraksi dengan konsep 5 R (*Repair, Repopulation, Redistribution, Reoxygenation, dan Radiosensitivity*) dapat

memperbaiki vaskularisasi tumor pada tiap fraksinya. Alfonso dkk menemukan dalam simulasi bahwa respon imun terpicu radiasi berkurang setelah melewati sejumlah fraksinasi hal ini disebabkan meskipun sel tumor berkurang dan respon imun terpicu, namun seiring bertambahnya fraksi radiasi sel efektor yang menginfiltrasi tumor juga berkurang. Selain itu juga didapatkan bahwa radiasi 5 kali per minggu dengan istirahat 2 hari memperlihatkan respon imun terpicu radiasi lebih baik dibandingkan radiasi tanpa istirahat 2 hari.^{16,26}

KESIMPULAN

Kajian literatur ini menegaskan bahwa interaksi antara gen cGAS dan Trex1 memegang peran penting dalam mengatur respon imun terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh radiasi. Melalui aktivasi jalur cGAS-STING dan modulasi oleh Trex1, terapi radiasi tidak hanya merusak DNA sel kanker tetapi juga memicu respon imun yang dapat memperkuat penghancuran tumor. Temuan ini menyarankan bahwa optimisasi dosis radiasi dan skema fraksinasi bisa meningkatkan efikasi terapi radiasi dengan memanfaatkan respon imun.

Pengaturan aktivitas Trex1, yang berfungsi mengurangi respon imun dengan mendegradasi DNA rusak, memberikan wawasan baru dalam meningkatkan respon imun terhadap terapi radiasi. Ini menandai pentingnya penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan interaksi antara cGAS, Trex1, dan radiasi dalam pengobatan kanker. Secara keseluruhan, pemahaman yang diperdalam tentang mekanisme ini menawarkan prospek pengembangan strategi terapeutik yang inovatif, di mana radiasi tidak hanya sebagai alat penghancur sel kanker tetapi juga sebagai pemicu respon imun, menjanjikan pendekatan pengobatan kanker yang lebih efektif dan terpersonalisasi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis mendeklarasikan tidak ada konflik kepentingan dalam artikel ini dan tidak ada pendanaan yang perlu di deklarasikan.

KELAYAKAN ETIK

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka sehingga tidak menggunakan kaji etik, seluruh penulis terlibat dalam proses sintesis tinjauan dan telah menyetujui hasil akhir tinjauan pustaka ini.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memberikan kontribusi yang sama dalam pembuatan tinjauan pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(9):501–521.
- MacKenzie KJ, Carroll P, Martin CA, Murina O, Fluteau A, Simpson DJ, et al. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nat* 2017 5487668 [Internet]. 2017;548(7668):461–465.
- Wan D, Jiang W, Hao J. Research Advances in How the cGAS-STING Pathway Controls the Cellular Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2020;11(1):523507.
- Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet.* 2019;20(11):657–674.
- Zhang X, Bai X, Chen, Chen ZJ. Structures and Mechanisms in the cGAS-STING Innate Immunity Pathway [Internet]. *Immunity;* 2020;53(1):43–53.
- Simpson SR, Hemphill WO, Hudson T, Perrino FW. TREX1 – Apex predator of cytosolic DNA metabolism. *DNA Repair (Amst).* 2020;94(1):102894.
- Wu CC, Peng SSF, Lee WT. Intracerebral large artery disease in Aicardi-Goutières syndrome with TREX1 mutation: a case report. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3353–3356.
- Hosseini SA, Labilloy A. Genetics, TREX1 Mutations. *StatPearls* [Internet]. 2019. Accessed on: 4th August 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544289/>
- Wang Q, Du J, Hua S, Zhao K. TREX1 plays multiple roles in human diseases. *Cell Immunol.* 2022;375(1):104527.
- Jeong H, Bok S, Hong BJ, Choi HS, Ahn GO. Radiation-induced immune responses: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Blood Research. Korean Society of Hematology.* 2016;51(1):157–163.
- Yang CA, Huang HY, Chang YS, Lin CL, Lai IL, Chang JG. DNA-Sensing and Nuclease Gene Expressions as Markers for Colorectal Cancer Progression. *Oncology.* 2017;92(2):115–124.
- Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunology* 9th Edition. America. 2017.

- Gondhowiardjo SA, Handoko, Jayalie VF, Apriantoni R, Barata AR, Senoaji F, et al. Tackling resistance to cancer immunotherapy: What do we know?. *Molecules.* MDPI AG. 2020;25(1):4096.
- Yilmaz MT, Elmali A, Yazici G. Abscopal Effect, From Myth to Reality: From Radiation Oncologists' Perspective. *Cureus.* 2019;11(1):e3860.
- Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett.* 2015;356(1):82–90.
- Alfonso JCL, Papaxenopoulou LA, Mascheroni P, Meyer-Hermann M, Hatzikirou H. On the Immunological Consequences of Conventionally Fractionated Radiotherapy. *iScience.* 2020;23(3):100897.
- Yan N. Immune diseases associated with TREX1 and STING dysfunction. *J Interf Cytokine Res.* 2017;37(5):198–206.
- Kavanagh D, Spitzer D, Kothari PH, Shaikh A, Liszewski MK, Richards A, et al. New roles for the major human 3'-5' exonuclease TREX1 in human disease. *Cell Cycle.* 2008;7(12):1718–1725.
- Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun.* 2017;8(1):15618.
- Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. TREX1 dictates the immune fate of irradiated cancer cells. *Oncoimmunology.* 2017;6(9):e1339857.
- Zhou W, Mohr L, Maciejowski J, Kranzusch PJ. cGAS phase separation inhibits TREX1-mediated DNA degradation and enhances cytosolic DNA sensing. *Mol Cell.* 2021;81(4):739–755.
- Juricic P, Ablasser A. The spatial organization of cGAS-TREX1 interactions. *Dev Cell.* 2021;56(7):876–877.
- van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, et al. The alpha and beta of tumours: A review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiation Oncology.* 2018;13(1):1–11.
- Reits EA, Hodge JW, Herbets CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *2006;203(5):1259–1271.*
- Diamond JM, Vanpouille-Box C, Spada S, Rudqvist NPP, Chapman JR, Ueberheide BM, et al. Exosomes Shuttle TREX1-Sensitive IFN-Stimulatory dsDNA from Irradiated Cancer Cells to DCs. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(8):910–920.
- Wiranata S, Adiputra PAT, Lestari AAW, Prabawa IPY, Supadmanaba IGP. Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) Related with Clinicopathological Characteristics of Balinese Women Breast Cancer Patient. *Annals of Oncology.* 2019;30:vi144.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution