

Integrin Alpha 5 (ITGA5) dan Adaptor Protein Src Homology and Collagen (Shc) pada Metastasis Karsinoma Nasofaring

Hawanur Husna,
Lisnawati, Supri Irianti
Handayani

Department Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia

Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: Dr. dr.
Lisnawati, Sp.P.A., Subsp. Kv.R.M.
(K), Subsp. S. P. (K)

Department Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia

Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo

Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta
e-mail: lisnawatidr@gmail.com,
hawanurhusna@gmail.com,
supri.handayani62@gmail.com.

ABSTRAK

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan kanker yang berasal dari sel epitel skuamosa mukosa nasofaring. Tatalaksana KNF menjadi tantangan hingga saat ini. Rekurensi lokal regional dengan atau tanpa metastasis jauh serta resistensi pengobatan juga menjadi tantangan 20-30% pasien KNF. Pengetahuan dan penelitian terkait KNF terus meningkat, akan tetapi rata-rata laju kelangsungan hidup selama 5 tahun pada penyakit ini hanya mencapai 43,8%. Integrin merupakan salah satu molekul adhesi sel yang berperan sebagai reseptor permukaan sel dan dapat mempengaruhi mekanisme adhesi dan persinyalan sel. Aktivasi integrin akan merekrut protein Shc sehingga memicu persinyalan *downstream* melalui mekanisme FAK pada berbagai target efektor dengan mengaktifkan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphatidylinositol 3-phosphokinase* (PI3K)/Akt. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui peran *Integrin Alpha 5* (ITGA5) dan protein adaptor *Src homology and collagen* (Shc) pada metastasis KNF.

Kata kunci: *Adaptor protein Shc, Integrin Alpha 5 (ITGA5), Karsinoma nasofaring*

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan mukosa epitelial ganas yang ditandai dengan diferensiasi skuamosa.¹ Menurut data *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2022, insiden KNF mencapai 120.434 kasus dengan *age standardized rate* (ASR) sekitar 1,3 dari total diagnosis kanker di seluruh dunia. Distribusi kasus KNF secara geografis tidak merata, sebagian besar kasus baru ditemukan di Asia Timur dan Asia Tenggara dengan prevalensi dua hingga tiga kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan.^{2,3} KNF merupakan kanker keempat terbanyak pada laki-laki di Indonesia, ditemukan sebanyak 18.835 kasus baru dengan angka kematian sebesar 5,3% pada tahun 2022.⁴ Berdasarkan data arsip Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta ditemukan sebanyak 619 kasus KNF pada tahun 2013 hingga 2022, dengan proporsi tertinggi adalah KNF subtype tidak berkeratin sebanyak 576 kasus (93%). Ditemukan bahwa jumlah kasus selama lima tahun terakhir mengalami penurunan hampir 70% yakni 143 kasus dibandingkan 476 kasus pada lima tahun sebelumnya.⁵

Gejala awal yang tidak spesifik dan lokasi anatomis nasofaring yang tersembunyi menyebabkan keterlambatan deteksi awal KNF.⁶ Hal ini menyebabkan di wilayah endemik sebagian besar KNF terdiagnosis pada stadium lokal regional lanjut ataupun metastasis jauh pada 10% kasus. Rekurensi lokal dengan atau tanpa metastasis jauh dan resistensi pengobatan juga menjadi tantangan pada 20-30% pasien KNF.^{2,6,7} Resistensi pengobatan disebabkan oleh gangguan ekspresi molekul adhesi sel yang memicu terjadinya *cell adhesion mediated drug resistance* (CAMDR).⁸

Integrin merupakan salah satu molekul adhesi sel berperan sebagai reseptor permukaan sel yang mempengaruhi mekanisme adhesi dan persinyalan sel.⁹ Abnormalitas ekspresi atau mutasi integrin menginduksi disregulasi aktivitas fisiologis jalur persinyalan sel dan ekspresi gen target sehingga dapat memicu proliferasi, invasi dan metastasis sel kanker.¹⁰ Penelitian Ngaokrajang *et al*⁸ terkait hubungan antara Integrin Alpha 5 (ITGA5) dan resistensi cisplatin secara *in vitro* pada model sferoid KNF melalui inhibisi jalur persinyalan *extracellular-signal regulated kinase* (ERK) dan *cleavage caspase 3* menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi ITGA5 berkontribusi terhadap resistensi KNF terhadap cisplatin.⁸

Penelitian Wang *et al*¹¹ pada 130 pasien kanker gaster menunjukkan peningkatan ekspresi gen ITGA5 dapat mengaktifkan jalur persinyalan *focal adhesion kinase* (FAK)/AKT. Peningkatan ekspresi ini berhubungan signifikan dengan ukuran tumor, metastasis nodus limfe dan stadium *tumor-nodes-metastasis* (TNM) lanjut (<0,05).¹¹

Penelitian Barberis *et al*¹² melaporkan bahwa integrin bersama protein adaptor berperan dalam aktivasi persinyalan ERK. *Src homology and collagen* (Shc) merupakan salah satu protein adaptor yang berperan memfasilitasi interaksi antar protein dalam transduksi persinyalan intraseluler.¹³ Rekrutmen protein Shc memicu persinyalan *downstream* melalui mekanisme FAK pada berbagai target efektor sehingga mengaktifkan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphatidylinositol 3-phosphokinase* (PI3K)/Akt.^{12,13} Penelitian Huang *et al*¹⁴ menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi p66Shc (Shc1) mengaktifkan jalur persinyalan *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) yang berhubungan dengan perilaku keganasan, rekurensi dan prognosis pasien karsinoma hepatoseluler.¹⁴

Hingga saat ini KNF masih menjadi tantangan dan permasalahan kesehatan khususnya di negara-negara endemis dengan rerata laju kelangsungan hidup pasien dalam lima tahun hanya mencapai 43,8%.¹⁵ Hal ini menyebabkan dibutuhkan pemahaman yang lebih menyeluruh terkait mekanisme molekul untuk identifikasi marker biologis potensial dalam memprediksi perjalanan penyakit pasien KNF.¹⁶ Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui peran ITGA5 dan protein adaptor Shc pada metastasis KNF.

KARSINOMA NASOFARING

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan epitel mukosa nasofaring yang

ditandai dengan adanya diferensiasi skuamosa.¹⁷ Lokasi lesi kanker ini sering ditemukan di dinding lateral nasofaring, khususnya fossa Rosenmuller, namun dapat juga terjadi di dinding superior posterior nasofaring.^{1,18}

Etiologi Karsinoma Nasofaring

Faktor genetik, infeksi dan lingkungan menjadi etiologi yang saling berhubungan dalam KNF. Infeksi virus *Epstein-Barr virus* (EBV) merupakan etiologi yang paling umum menyebabkan KNF. Seluruh kasus KNF tidak berkeratin terdeteksi positif dengan infeksi EBV.² Faktor lingkungan seperti konsumsi diet makanan berpengawet, merokok tembakau dan konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko KNF.¹⁹

Epidemiologi dan Faktor Risiko Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring menjadi keganasan endemik di beberapa bagian dunia dengan prevalensi meningkat di Afrika Utara, Alaska, Greenland, dan Asia Selatan.¹⁸ Berdasarkan data dari beberapa wilayah di China, KNF meningkat signifikan di daerah China Selatan dengan angka insidensi mencapai 9,69 per 100.000 penduduk.²⁰ Indonesia menjadi salah satu dari 10 negara dengan kasus tertinggi KNF. Insidensi 18.835 kasus baru dan angka mortalitas KNF di Indonesia mencapai 5,3% pada tahun 2022.^{4,18} Berdasarkan 619 kasus KNF yang berasal dari data arsip Departemen Patologi Anatomi RSCM selama 10 tahun terakhir terdiri atas sub tipe tidak berkeratin sebanyak 576 kasus (93%), sub tipe berkeratin sebanyak 43 kasus (7%) dan tidak ditemukan KNF tipe basaloid.⁵

KNF lebih dominan dijumpai pada usia dewasa. Insidensi KNF meningkat setelah usia 30 tahun dan puncaknya dijumpai pada usia 40-60 tahun namun juga dapat terjadi pada usia anak-anak.²¹ Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki memiliki risiko mengalami KNF 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh *inheritance of genetic susceptibility* yang berkaitan dengan kromosom X. Sedangkan pada perempuan, hormon estrogen dilaporkan berperan sebagai salah satu faktor protektif terhadap KNF.² Penelitian terkait asosiasi genomik pada populasi risiko tinggi di Cina Selatan ditemukan bahwa kerentanan genetik terhadap KNF berhubungan dengan haplotipe *human leukocyte antigen* (HLA) tertentu seperti HLA-A2-B46 dan HLA-A2-B17 serta beberapa varian *germline* yang mengkode molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I pada kromosom 6p21.^{18,19}

Patogenesis Karsinoma Nasofaring

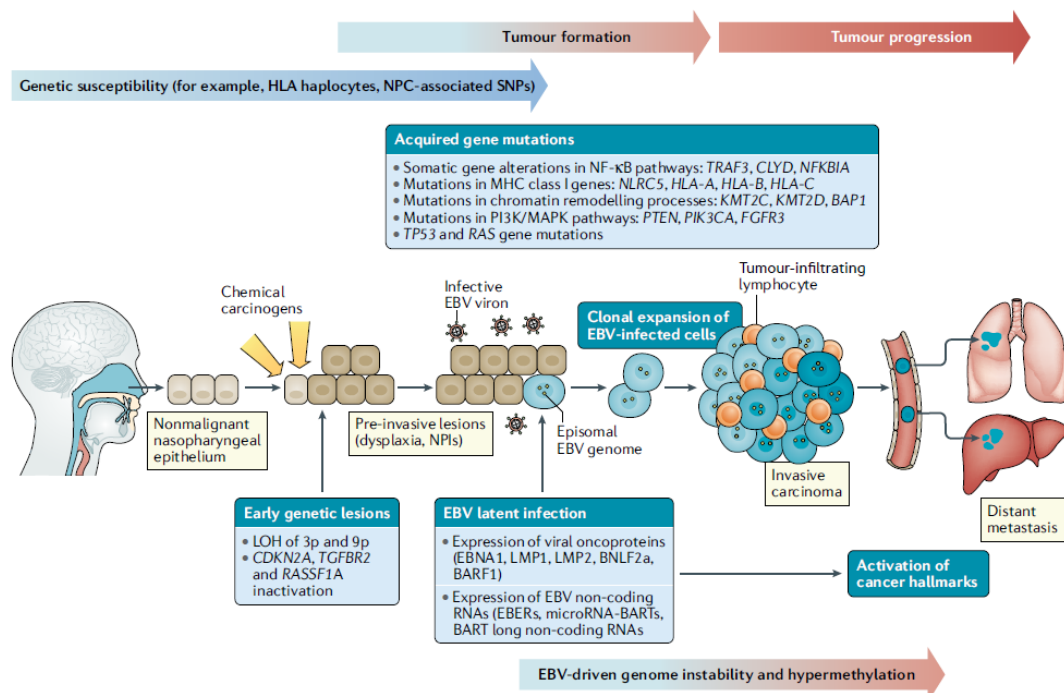
Patogenesis dan peningkatan risiko KNF berkaitan erat dengan infeksi virus EBV, infeksi patogen lain (*Human Papillomavirus* (HPV)) dan faktor lingkungan seperti karsinogen kimiawi dan kebiasaan sosial (konsumsi alkohol dan merokok). Infeksi EBV, baik primer maupun jangka panjang umumnya asimtomatik. Virus EBV merupakan suatu *lymphocryptovirus* yang dapat menyebabkan infeksi fase laten dan litik.²²

Interaksi antara faktor genetik dan varian EBV ini dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi persisten dan ekspansi sel epitel klonal yang terinfeksi EBV. Sehingga hal ini dapat mempengaruhi respons imun inang dan/atau reaktivasi litik virus.¹⁹ Saat terjadi induksi reaktivasi fase litik, genom EBV akan teramplifikasi menghasilkan gen virus yang mentransmisikan banyak partikel infeksius. Infeksi litik menyebabkan terjadinya infeksi EBV pada epitel normal.²² Infeksi laten EBV dapat menginaktivasi *tumor supresor gen* (TSG) utama pada lokus kromosom 9p dan 3p. Hal ini menyebabkan disregulasi jalur *cyclin D1-Rb* terjadi akibat inaktivasi p16/CDKN2A pada kromosom 9p21.3 dan TGFBR2 pada kromosom 3p24.1 yang menjadi predisposisi sel epitel nasofaring bertransformasi menjadi ganas dan mengalami perluasan klonal akibat infeksi laten EBV yang persisten (Gambar 1).¹⁹

Selanjutnya, delesi p16/CDKN2A (43%) dapat mengganggu regulasi siklus sel sehingga mengaktifkan jalur NF- κ B (TRAF3, CYLD, NFKBIA, NLRC5, LTBR, BIRC2/3), ini umumnya ditemukan pada KNF tidak berkeratin.¹

Eksresi protein laten yang dikodekan EBV (EBNA1, LMP1, LMP2) dan RNA noncoding (EBER, miR-BART) memicu berbagai mekanisme khas kanker (*cancer hallmark*) seperti peradangan, penghindaran kekebalan tubuh, ketidakstabilan genom, proliferasi sel dan kelangsungan hidup sel yang mendorong perkembangan KNF tidak berkeratin. Infeksi EBV juga memfasilitasi perubahan epigenetik seperti hipermetilasi global genom KNF. Mutasi gen dan ekspresi onkoprotein virus LMP1 (26-33%) mengaktifkan konstitutif pensinyalan NF- κ B pada hampir semua sub tipe KNF tidak berkeratin sehingga menginduksi berbagai kemokin/sitokin untuk fenotipe pro-inflamasi yang berbeda.¹

Perubahan somatik (mutasi jalur NF κ B dan mutasi gen MHC kelas I) dan ekspresi gen laten EBV memodulasi sel KNF dapat melepaskan diri dari respon imun bawaan dan adaptif inang dalam lingkungan mikro tumor. Perubahan genetik lain (gangguan TP53 dan jalur sinyal PI3K-MAPK) menyebabkan progresi tumor, kejadian rekurensi lokal dan metastasis jauh KNF.¹⁹



Gambar 1. Karsinogenesis KNF.¹⁹

Selama infeksi fase laten, genom virus EBV bereplikasi satu kali dalam setiap siklus sel.²² Selama fase ini, virus EBV dapat membentuk potensial laten yang berbeda bergantung pada gen yang diekspresikan. Terdapat tiga tipe infeksi fase laten pada EBV yakni infeksi laten tipe I, II dan III. Infeksi laten tipe I dominan terjadi pada limfoma Burkitt endemik, tipe II umumnya ditemukan pada limfoma Hodgkin dan KNF, sedangkan tipe III sering dijumpai pada *lymphoblastoid cell lines* (LCL) dan *post-transplant lymphoproliferative disease* (PTLD).²³

Selama infeksi laten tipe II pada KNF, virus EBV mengekspresikan protein virus laten dan RNA *non-coding* yang meliputi *latent membrane protein* (LMP1 dan LMP2A/B), *BamH1-A fragment right ward reading frame 1* (BARF1), *antigen nucleus* (EBNA1), *long noncoding RNAs* (BARTs), *small RNAs* (EBER1 dan EBER2) dan *microRNAs* (miR-BARTs). Gen-gen virus laten ini, terutama LMP1 dan LMP2 berperan penting memicu pertumbuhan tumor dan metastasis KNF. Peranan LMP1 dan LMP2 dalam berbagai mekanisme jalur persinyalan patogenesis KNF antara lain sebagai berikut:²⁴

1. Jalur nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell (NF-κB)

Aktivasi NF-κB terjadi melalui ikatan antara LMP1 dan *tumor necrosis factor* (TNF) *receptor-associated factor* (TRAFs) sehingga meningkatkan regulasi beberapa sinyal proliferasi. LMP1 menginduksi interaksi antara *telomerase reserve transcriptase* (hTERT) dan p65 (subunit NF-κB) sehingga menyebabkan aktivasi *telomerase* dan menyebabkan sel menjadi *immortal*. Aktivasi sinyal ini juga menyebabkan ekspresi interleukin 6 (IL-6), c-Myc dan Bmi-1 dan mempertahankan proliferasi sel melalui ikatan antara TRAF dengan *COOH-terminal activation region* (CTAR) LMP1 pada epitel nasofaring h-TERT immortal. LMP2A menyebabkan penurunan kadar NF-κB yang menyebabkan inhibisi respon imun terhadap KNF. Efek kontradiksi antara LMP2A dan LMP1 ini memicu terjadinya proliferasi tumor.

Pemeriksaan *whole exome sequencing* (WES) pada KNF menunjukkan adanya mutasi hilang fungsi regulator negatif pada jalur sinyal NF-κB meliputi NFKBIA, CYLD, TRAF3, TNFAIP3, dan NLRC5. Analisis fungsional menunjukkan normalnya NFKBIA dan CYLD dapat menghambat pertumbuhan sel KNF, sehingga mutasi gen ini menyebabkan aktivasi NF-κB. Jalur NF-κB menjadi krusial dalam patogenesis

KNF, hal ini dikarenakan terdapat hubungan antara ekspresi LMP1 dan defek genetik pada regulator negatif NF-κB yang mengindikasikan jalur ini dapat diaktivasi oleh mutasi somatik walaupun tanpa ekspresi LMP1 pada KNF.

2. Jalur phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)

Dilaporkan bahwa LMP1 memicu proliferasi dan migrasi sel dengan mengaktivasi jalur sinyal PI3K/Akt pada sel KNF positif EBV. Proses aktivasi jalur sinyal ini dimediasi oleh regio CTAR1 protein LMP1 yang dapat menghambat mekanisme perbaikan DNA. Pemeriksaan *microarray* dan *affimetrix* pada biopsi KNF menunjukkan PI3K memediasi ekspresi *uridine diphosphate (UDP)-glucose dehydrogenase* yang diinduksi oleh LMP2A. Hal ini menyebabkan aktivasi jalur PI3K/Akt dapat meningkatkan input glukosa yang penting untuk proliferasi sel. LMP2A juga berperan menginduksi transisi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan fenotip kanker stem sel melalui aktivasi jalur PI3K/Akt ini.

3. Jalur mitogen activated protein kinase (MEK)/extracellular signal-reguated kinase (ERK)

Ekspresi LMP1 berfungsi menyerupai reseptor TNF pada sel epitel. LMP1 dapat mengaktivasi RAS dan jalur RAF/MEK/ERK *canonical* sehingga memicu EMT pada sel epitel KNF. Induksi fenotip EMT oleh LMP1 membutuhkan domain CTAR1 fungsional (suatu domain ikatan TRAF yang terbentuk akibat aktivasi PI3K/Akt). LMP1 juga dapat mengaktifkan RAS dengan menginduksi perubahan epigenetik pada efektor negatifnya. Aktivasi jalur ini berkontribusi dalam peningkatan motilitas dan kemampuan invasif KNF yang dimediasi LMP1. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa tingkat ERK yang tinggi berhubungan dengan prognosis buruk pada KNF. Inhibisi jalur persinyalan ini pada sel dengan ekspresi protein LMP1 yang sangat tinggi dapat menyebabkan efek reversal fenotip EMT secara farmakologis.

4. Jalur c-JUN n-terminal kinase (JNK/c-Jun)

Pada KNF positif EBV, LMP1 dapat mengaktivasi JNK yang dapat meningkatkan fosforilasi p53 dan aktivasi DNA *metiltransferase* (DNMT) sehingga memicu inaktivasi p53, hipermetilasi DNA dan inhibisi ekspresi E-cadherin. LMP2A juga dapat mengaktifkan jalur JNK dengan

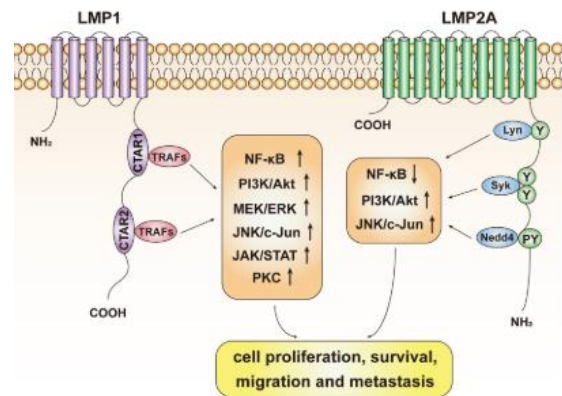
menginduksi hiperfosforilasi efek *down-stream* dari *c-jun*. Ekspresi *c-Jun* yang meningkat berkorelasi dengan stadium tumor yang lebih lanjut.

5. Jalur janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)

Protein STAT merupakan faktor transkripsi sitoplasma yang dapat meneruskan sinyal dari reseptor faktor pertumbuhan dan sitokin di permukaan sel ke nukleus, mengatur proliferasi, apoptosis dan diferensiasi sel. STAT3 dan STAT5 dilaporkan berperan dalam patogenesis KNF. LMP1 dapat meningkatkan transkripsi, fosforilasi dan translokasi inti STAT melalui peningkatan regulasi ekspresi *interleukin 6* (IL-6). Selanjutnya STAT akan meregulasi ekspresi LMP1 pada sel KNF. Proses ini terjadi melalui mekanisme otomatis regulasi positif *feed-back loop*, yakni ekspresi LMP1 yang diinduksi oleh STAT akan memicu peningkatan regulasi IL-6. Hal ini juga menyebabkan aktivasi STAT yang kemudian akan menginduksi ekspresi LMP1 dan EBNA1. Aktivasi jalur JAK/STAT3 dapat memicu efek anti apoptosis yang menyebabkan efek proliferasi dan migrasi pada KNF. STAT3 juga berperan dalam angiogenesis dan regulasi infeksi laten EBV yang berhubungan dengan agresivitas KNF. STAT3 merupakan aktivator langsung transkripsi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang meningkatkan kemampuan migrasi dan invasi sel KNF.

6. Jalur protein kinase C (PKC).

Protein kinase C (PKC) merupakan salah satu anggota keluarga *phospholipid-dependent serine/threonine kinase* yang berperan dalam proliferasi, apoptosis dan diferensiasi sel. PKC dapat diaktifkan oleh ligan reseptor TNF seperti TNF α dan CD40. LMP1 berfungsi sebagai molekul yang menyerupai anggota reseptor TNF pada sel KNF, sehingga dapat mengaktifkan berbagai jalur sinyal termasuk jalur sinyal PKC. LMP1 tidak hanya meningkatkan regulasi *annexin A2* tapi juga dapat menginduksi translokasi inti melalui jalur PKC. Selama fosforilasi, *annexin A2* akan masuk ke nukleus sehingga memicu terjadinya sintesis DNA dan proliferasi sel. Selain itu, LMP1 bersama *annexin A2* menyebabkan fosforilasi *ezrin*, suatu penghubung protein membran yang berperan dalam migrasi dan invasi sel KNF.



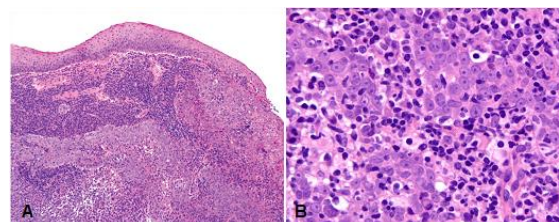
Gambar 2. Jalur persinyalan NF- κ B.²⁴

Klasifikasi Histopatologik Karsinoma Nasofaring

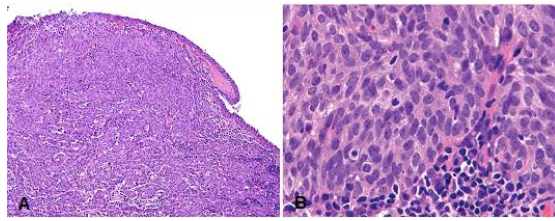
Berdasarkan klasifikasi histopatologik *World Health Organization* (WHO) edisi kelima, karsinoma sel skuamosa (KSS) pada KNF dikelompokkan menjadi tiga sub tipe, yaitu KSS tidak berkeratin, KSS berkeratin dan KSS basaloid.¹ Di daerah endemik seperti China Selatan dan Asia Tenggara, sekitar 97% diagnosis KNF merupakan sub tipe KSS tidak berkeratin. Sedangkan di Negara Barat, sekitar 70% dari total kasus merupakan sub tipe KSS berkeratin.²³

1. KSS Tidak Berkeratin

Karsinoma ini merupakan sub tipe KNF tersering. Gambaran mikroskopis menunjukkan massa tumor tersusun membentuk lembaran solid, pulau-pulau tidak teratur, trabekular, serta sel individual tumor yang bercampur dengan sel radang limfosit dan plasma. Sel neoplasma dengan gambaran *syncytial*, inti vesikular bulat hingga oval dengan anak inti besar di sentral. Sitoplasma *scanty* amfofilik dan eosinofilik. Stroma desmoplastik jarang ditemukan. KSS tidak berkeratin dibagi menjadi sub tipe *undifferentiated* (Gambar 3) dan *differentiated* (Gambar 4).¹



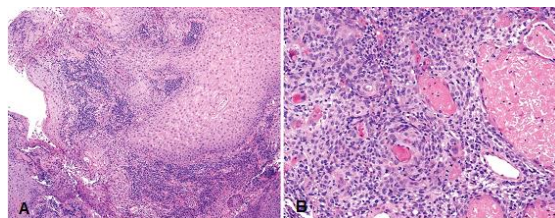
Gambar 3. KSS tidak berkeratin, *undifferentiated subtype*. A. Infiltrasi mukosa nasofaring oleh lembaran sel atau pulau karsinoma dibawah permukaan epitel yang utuh. B. Tampak pulau-pulau ireguler, inti vesikuler dan anak inti mencolok.¹



Gambar 4. KSS tidak berkeratin, *differentiated subtype*. A. Tampak pertumbuhan tumor membentuk kompleks anastomosis trabekula. B. Tampak sel tumor berbentuk poligonal dengan sitoplasma *moderate*.¹

2. KSS Berkeratin

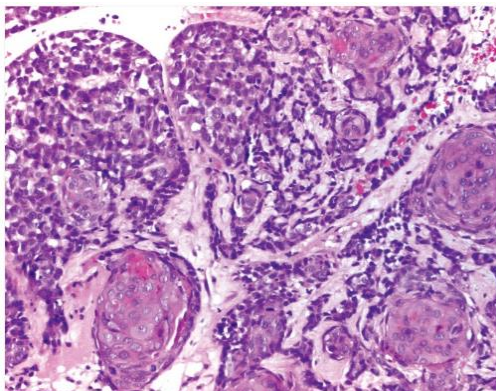
Gambaran mikroskopik massa tumor menunjukkan diferensiasi skuamosa dengan jembatan antar sel yang jelas dan ditemukan pembentukan keratinisasi. Terdapat stroma desmoplastik dan sebaran sel radang ringan (Gambar 5).¹



Gambar 5. Karsinoma sel skuamosa berkeratin.¹

3. KSS Basaloid

Karsinoma jenis ini jarang ditemukan. Insidensi KNF sub tipe ini dilaporkan sebesar 0,06 per 100.000 penduduk.²⁵ Massa tumor terdiri atas sel-sel tumor basaloid yang tersusun membentuk sarang-sarang yang tersebar dalam stroma mukoid, sebagian terhialinisasi. Ditemukan fokus diferensiasi skuamosa (Gambar 6).¹



Gambar 6. Karsinoma sel skuamosa basaloid.¹

Invasi dan Metastasis Karsinoma Nasofaring

Metastasis menyebabkan sel tumor mampu menginvasi jaringan sekitar, intravasasi ke sistem sirkulasi, bertahan hidup di

sirkulasi darah perifer, ekstrasvasasi ke jaringan jauh dan kolonisasi.²⁶ Proses ini diregulasi oleh berbagai produk gen, kaskade sinyal serta interaksi antara lingkungan tumor mikro dan sel tumor.⁶ Lingkungan tumor mikro memiliki peranan krusial dalam patogenesis KNF. Lingkungan tumor mikro terdiri atas berbagai sel seperti fibroblas, sel endotel, leukosit yang mempengaruhi proses inisiasi, progresi, invasi dan metastasis tumor.² Peranan lingkungan mikro tumor sangat penting dalam patogenesis KNF. Tumor KNF yang positif EBV biasanya diinfiltrasi oleh banyak leukosit pada stadium awal perkembangan kanker. Sel epitel yang terinfeksi EBV tersebut mensekresikan sitokin, kemokin, atau menghasilkan eksosom tumor yang mempengaruhi formasi lingkungan mikro tumor dan persinyalan antar sel. Hal ini dapat menekan surveilans imun dan memicu perkembangan dan metastasis KNF.²⁷

Metastasis menjadi alasan utama kegagalan terapi pada pasien KNF. Walaupun KNF primer sensitif terhadap radioterapi dan kemoterapi, akan tetapi sekitar 15-18,5% kasus baru pasien KNF tanpa metastasis jauh mengalami metastasis lokal-regional setelah terapi.⁶ Dalam kaskade metastasis, matriks ekstraseluler berperan sebagai komponen struktural dan biokimia yang mencegah sel terpisah-pisah. Integrin sebagai mekanotransduksi sinyal berperan dalam interaksi sel tumor dengan sel stroma di kompleks matriks ekstraseluler dan lingkungan tumor mikro.²⁸ Secara klinis, metastasis ke tulang paling sering dijumpai pada KNF diikuti dengan metastasis ke paru, hati, kelenjar limfe jauh, dan otak.⁶

Infeksi virus, faktor lingkungan, faktor hereditas dan gangguan regulasi epigenetik menjadi beberapa penyebab utama metastasis KNF. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan terjadinya angiogenesis, disrupsi jembatan antar sel, reorganisasi sitoskeleton, serta ekspresi protein kinase berlebihan sehingga memicu EMT dan invasi klonal KNF.¹⁶

Protein laten LMP1 mengkode pembentukan vesikel ekstraseluler EBV melalui jalur p65 NFkB dan mengaktifkan *cancer associated fibroblast* (CAF). Aktivasi CAF dapat memodifikasi matriks ekstraseluler sehingga menyebabkan sel lebih permisif terhadap invasi tumor ke jaringan sekitar.²⁸ CAF umumnya ditemukan di stroma kanker dan memiliki morfologi spindle memanjang yang mengekspresikan biomarker mesenkimial seperti *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA), *platelet-derived growth factor receptors*

(PDGFRs), *vimentin* dan *fibroblast activation protein* (FAP).²

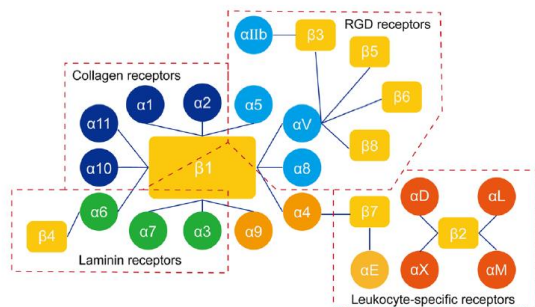
Ekspresi LMP1 pada sel epitel juga dapat menginduksi EMT melalui mekanisme *cadherin-integrin switching* sehingga menyebabkan penurunan regulasi E-cadherin, γ -catenin dan musin. Akan tetapi sebaliknya, hal ini meningkatkan regulasi marker mesenkimial, *vimentin*, N-cadherin, *fibronectin*, *Twist*, *Snail* dan *matrix metalloproteinase* (MMPs) yang memicu peningkatan motilitas dan kemampuan invasi sel KNF.²³

INTEGRIN ALPHA 5 (ITGA5)

Struktur dan Fungsi Integrin

Integrin adalah salah satu *cell adhesion molecules* (CAMs) yang pertama kali diidentifikasi tahun 1986. Integrin merupakan reseptor heterodimer transmembran permukaan sel yang menghubungkan antara sel tumor dengan matriks ekstraseluler.^{29,30} Integrin berfungsi dalam ikatan mekanis dengan matriks ekstraseluler dan aktivasi jalur transduksi sinyal yang penting untuk inisiasi, perkembangan dan metastasis kanker.³¹

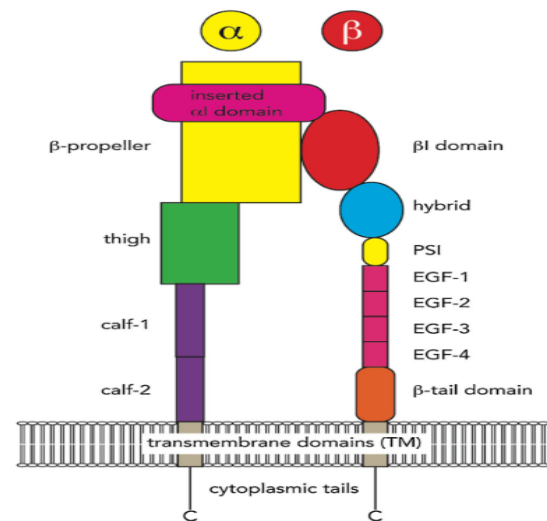
Integrin terdiri atas 18 subunit α dan 8 subunit β yang saling berikatan secara non kovalen membentuk 24 heterodimer $\alpha\beta$ yang berbeda. Integrin dikelompokkan menjadi 4 grup berdasarkan karakteristik reseptornya antara lain reseptor *Arg-Gly-Asp* (RGD), reseptor kolagen, reseptor laminin dan reseptor spesifik leukosit.^{8,10,32}



Gambar 7. Klasifikasi integrin berdasarkan karakteristik reseptornya.¹⁰

Setiap subunit memiliki struktur yang terdiri atas domain ekstraseluler (segmen ekstraseluler), regio transmembran dan ekor sitoplasmik intraseluler yang berperan dalam mekanisme persinyalan dari dalam atau luar sel.^{10,33} Ekor sitoplasmik intraseluler pada integrin subunit α maupun β tidak memiliki tempat ikatan aktin ataupun aktivitas enzimatis, struktur ini hanya berperan sebagai penghubung untuk pembentukan kompleks dengan protein adaptor.³³

Sebagian besar integrin mampu berikatan dengan beberapa ligan matriks ekstraseluler yang berbeda (misalnya integrin $\alpha\beta 3$ dapat berikatan dengan fibronectin, vitronektin, fibrinogen, dan trombospodin), akan tetapi heterodimer integrin $\alpha 5\beta 1$ hanya berikatan dengan ligan matriks ekstraseluler spesifik yakni fibronectin. Keterlibatan ligan yang sama dengan heterodimer integrin yang berbeda dapat memicu persinyalan yang berbeda di dalam sel, hal ini menjadi faktor kunci yang dapat menentukan perilaku sel akibat pengaruh dari lingkungan mikronya.³³

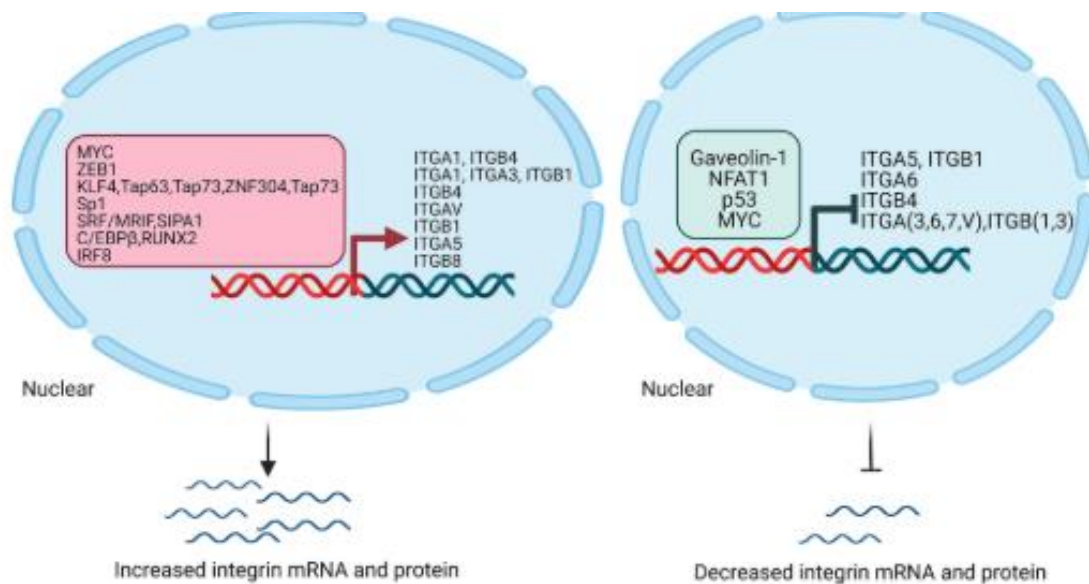


Gambar 8. Struktur integrin.³³

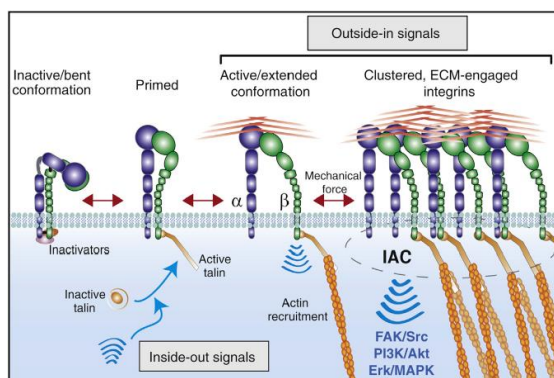
Regulasi Integrin

Integrin mengalami heterodimerisasi di retikulum endoplasma (RE) kemudian mengalami modifikasi pasca translasi lebih lanjut di badan Golgi. Selanjutnya integrin akan dibawa ke permukaan sel dalam konformasi tidak aktif. Integrin $\alpha\beta$ yang tidak aktif akan muncul di permukaan sel. Subunit α dan β yang tidak berpasangan lainnya akan tetap berada di RE dan nantinya akan mengalami degradasi.³³

Ekspresi integrin diregulasi oleh ikatan langsung faktor transkripsi dengan regio promoter. Salah satunya regulator integrin adalah protoonkogen MYC. Penelitian pada kanker kolorektal menunjukkan MYC meningkatkan regulasi gen integrin sehingga mengaktifkan *downstream* jalur persinyalan RAS/MEK/ERK. Ekspresi transkripsi integrin juga dapat disupresi oleh beberapa molekul, salah satunya adalah *nuclear factor of activated T cell* (NFAT1). Hipermetilasi molekul NFAT1 pada KNF akan berikatan dengan promoter ITGA6 sehingga menjadi regulator negatif terhadap integrin. Regulasi dan supresi mRNA dan protein integrin dapat dilihat pada bagan berikut (Gambar 9).⁹



Gambar 9. Regulasi integrin.⁹



Gambar 10. Tahapan aktivasi integrin.³⁴

Aktivasi integrin dapat terjadi melalui mediator sinyal *bidirectional*, baik berupa sinyal *outside-in* atau *inside-out* yang bergantung pada mekanisme integrasi antara lingkungan ekstraseluler dan intraseluler (Gambar 10). Ligan atau molekul sinyal ekstraseluler dan komponen sitoskeleton di dalam sel akan berikatan dengan integrin sehingga menyebabkan terjadinya agregasi membentuk kompleks ikatan antara integrin dengan ligan. Selama proses sinyal *inside-out*, ekor sitoplasmik integrin berikatan dengan protein *talin* dan *kindlin* yang berperan sebagai aktivator matriks ekstraseluler. Selanjutnya, pada proses sinyal *outside-in*, adhesi antara integrin dan matriks ekstraseluler akan menginduksi persinyalan *downstream* melalui pembentukan kompleks adhesi integrin FAK, *Src-mediated phosphorylation* dan komponen sitoskeleton yang akan memicu berbagai jalur persinyalan. Persinyalan dua arah ini mengakibatkan sel mampu merespon dan

mengatur fungsi seluler yang dipengaruhi oleh matriks ekstraseluler di sekitarnya.^{10,33}

Integrin berperan penting dalam modulasi imunitas, mempertahankan keseimbangan homeostasis dan perbaikan luka. Protein matriks ekstraseluler seperti fibronektin, tidak hanya berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi normal sel namun juga menjadi ligan utama bagi reseptor integrin yang akan meregulasi migrasi, proliferasi, *survival* dan diferensiasi sel. Peranan integrin sebagai reseptor bagi molekul matriks ekstraseluler. Perubahan matriks ekstraseluler akan ditransmisikan ke dalam sel melalui sinyal biologis yang akan diterima oleh integrin. Sensor sinyal dari integrin ini akan ditransduksi melalui protein adaptor intraseluler dan sitoskeleton.¹⁰

Integrin Alpha 5 (ITGA5) dan Jalur Persinyalan Kanker

Integrin Alpha 5 (ITGA5) merupakan gen yang disandi di kromosom 12q11-q13. Gen ini mengode protein ITGA5 yang berperan penting dalam kelangsungan hidup, diferensiasi dan proliferasi mieoloblast, adiposit, sel *neural crest*, stem sel *human pulp* dan embrionik.³²

Mutasi atau ekspresi abnormal integrin menyebabkan disregulasi jalur sinyal sehingga dapat mempengaruhi aktivitas fisiologis sel dan ekspresi gen. Integrin akan menanggapi faktor-faktor yang disekresikan oleh sel di lingkungan tumor mikro seperti CAF, salah satunya yaitu menginduksi angiogenesis dengan cara bergabung bersama molekul adhesi sel lainnya.¹⁰

Interaksi ini menyebabkan aktivasi jalur persinyalan klasik seperti PI3K/AKT/mTOR dan RAS/RAF/MEK/ERK yang mempengaruhi kelangsungan hidup, proliferasi, migrasi, dan invasi sel.¹⁰

ITGA5 dilaporkan memicu proliferasi invasif, migrasi dan metastasis pada kanker serviks, kanker kolorektal, kanker payudara dan kanker ovarium. ITGA5 dapat menjadi faktor prognostik independen pada kanker paru *non-small-cell* (NSCLC).³⁵ Hasil penelitian Wang *et al*¹¹ pada 40 pasang jaringan kanker lambung menunjukkan bahwa ekspresi ITGA5 meningkat signifikan (sebagian besar tereksresi di membran sel tumor) dibandingkan pada jaringan paraneoplastik ($p < 0,05$). Mekanisme pasti regulasi ITGA5 masih belum sepenuhnya dipahami, namun pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekspresi ITGA5 berlebih memicu aktivasi jalur persinyalan FAK/AKT sehingga menyebabkan proliferasi, invasi dan migrasi sel kanker lambung.¹¹

Kadar ekspresi ITGA5 yang tinggi berkorelasi signifikan dengan peningkatan risiko kelangsungan hidup keseluruhan pada pasien kanker serviks stadium lanjut. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan adanya korelasi positif antara ITGA5 dan kepadatan mikrovaskular pada jaringan kanker serviks. Hal ini menyimpulkan bahwa ITGA5 mempromosikan angiogenesis dan menjadi biomarker prediktif yang potensial terhadap *poor survival* pada kanker serviks.³⁶

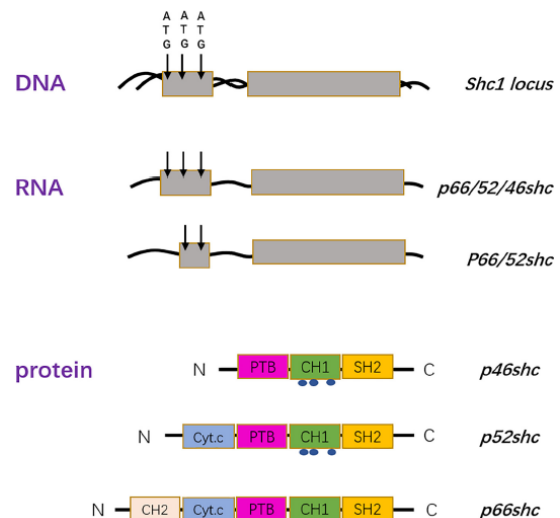
PROTEIN ADAPTOR SRC HOMOLOGY AND COLLAGEN (SHC)

Struktur dan Fungsi Protein Adaptor Shc

Adaptor protein merupakan salah satu komponen yang terlibat dalam keseimbangan homeostasis dan bertanggung jawab terhadap propagasi sinyal interaksi antar protein intraseluler. Salah satu keluarga protein adaptor adalah *Src homology and collagen* (Shc) yang berperan sebagai protein *docking* yang memediasi sinyal kaskade dari berbagai sinyal ekstraseluler (seperti faktor pertumbuhan, sitokin, dan integrin).¹³

Anggota keluarga protein adaptor Shc terdiri atas ShcA (protein adaptor Shc1), ShcB (Sli/Shc2 atau SCK), ShcC (RAI/Shc3 atau N-SHC) dan ShcD (RaLP atau Shc4).¹³ Protein adaptor Shc1 banyak diekspresikan oleh berbagai jaringan. Protein ini memiliki tiga isoform dengan massa molekul 46, 52 dan 66

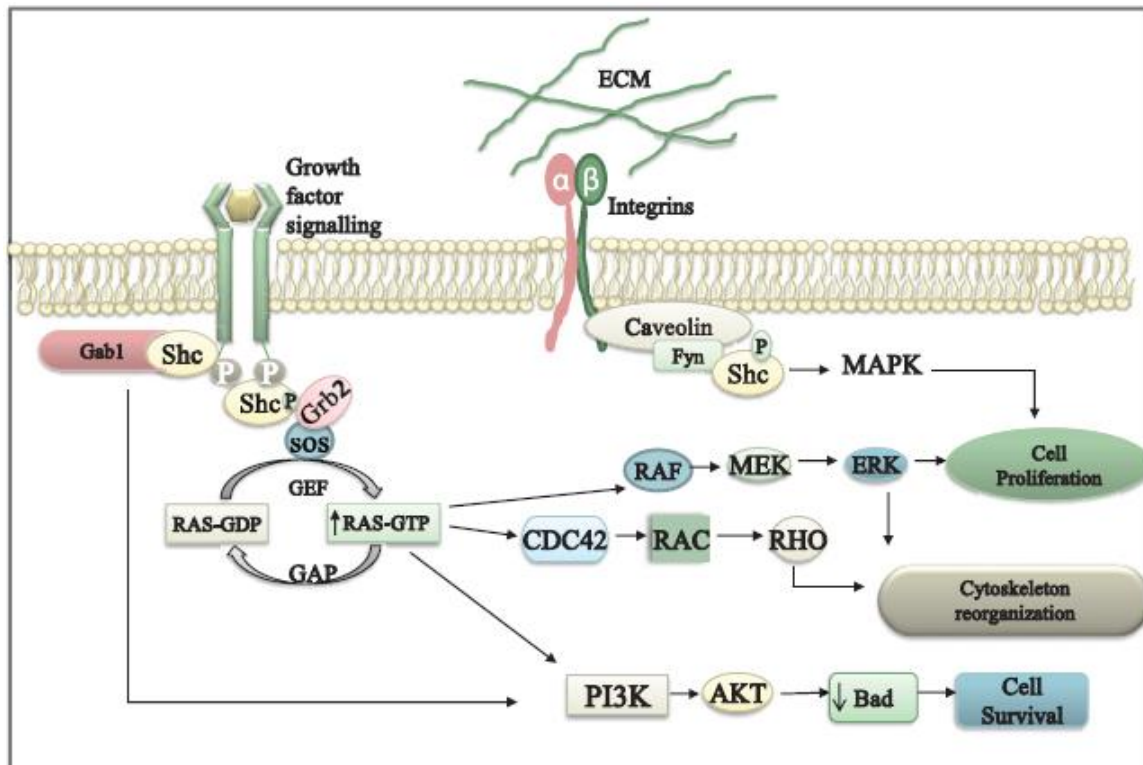
kDa yang dikode oleh gen yang sama di kromosom 1q21.³⁷



Gambar 11. Struktur skematik DNA, RNA dan protein ShcA.³⁸

Meskipun memiliki aktivitas enzimatis yang terbatas, namun protein adaptor Shc dilengkapi dengan domain-domain yang berbeda sesuai dengan asam amino tertentu sehingga dapat membantu protein Shc mengatur dan mengamplifikasi sinyal yang diterima.¹³ Protein ini memiliki tiga domain yakni *phosphotyrosine binding* (PTB), *collagen homologous region 1* (CH1) dan *Src homology domain 2* (SH2) (Gambar 11).^{13,38}

Secara umum, protein Shc dapat mengaktifkan jalur persinyalan MAPK dan PI3K/Akt yang dimediasi oleh sinyal ekstraseluler atau sinyal transduksi dari berbagai reseptor *upstream* seperti RTK, faktor pertumbuhan, reseptor sitokin dan integrin.¹³ Hubungan antara protein Shc dan proliferasi sel diteliti pada fibroblas tikus. Aktivasi reseptor EGF akan berinteraksi dengan ShcA sehingga menyebabkan fosforilasi tirosin 239/240 dan 317. Hal ini menyebabkan ShcA akan berikatan dengan *growth factor receptor-bound protein 2* (Grb2). Kompleks Shc/Grb2 akan merekrut *son of sevenless* (SoS) yang merupakan suatu *nucleotide guanine exchange factor* Ras (Gambar 12). Selanjutnya akan terjadi aktivasi Ras yang kemudian menginduksi jalur Raf/MAPK sehingga menyebabkan upregulasi c-fos yang memicu terjadinya mitogenesis.^{13,39}



Gambar 12. Protein Shc bekerja sebagai jembatan penghubung sinyal ekstraseluler dan jalur intraseluler.¹³

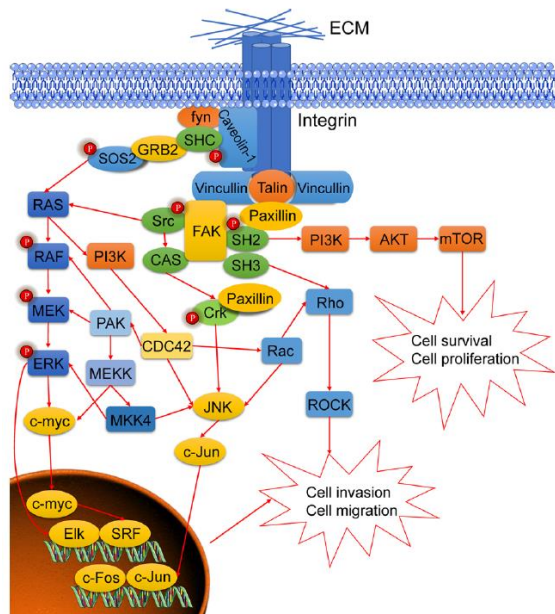
Penelitian terkait ekspresi mRNA *SHCSH2 binding protein 1* (SHCBP1) yang merupakan protein *downstream Src homolog protein* dan *Shc adapter* dilakukan pada sebanyak 35 pasang sampel jaringan KNF dan jaringan normal di sekitar KNF menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan ekspresi SHCBP1 pada jaringan KNF. Peningkatan ekspresi SCHBP1 ini memicu terjadinya proliferasi, migrasi dan invasi sel KNF. Inhibisi atau *silencing* yang dilakukan terhadap SHCBP1 dapat menyebabkan perlambatan siklus sel dan mampu mencegah apoptosis. Hal ini mengindikasikan SHCBP1 dapat digunakan menjadi indikator prognostik baru untuk terapi target dalam terapi klinis.¹⁵

Meskipun SHCBP1 banyak diidentifikasi pada jaringan tumor, sebagian besar penelitian SHCBP1 di bidang kanker masih dalam tahap penelitian sel. Tingkat ekspresi serta stabilitas kimianya dalam cairan tubuh belum dapat diverifikasi secara jelas. Oleh karena itu diperlukan penerapan klinis SHCBP1 sebagai biomarker dengan sampel penelitian multisenter lebih besar. Secara keseluruhan, penelitian yang ada menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi SHCBP1 pada tumor mendorong proliferasi, migrasi, dan invasi sel tumor serta berperan mempromosikan gen onkogenik dalam proses tumorigenesis. Namun, belum ada penjelasan

pasti mengenai mekanisme regulasi spesifik dan efek SHCBP1 terhadap perkembangan tumor.¹⁵

Integrin Alpha 5 (Itga5) Dan Protein Adaptor Src Homology And Collagen (Shc) Pada Knf

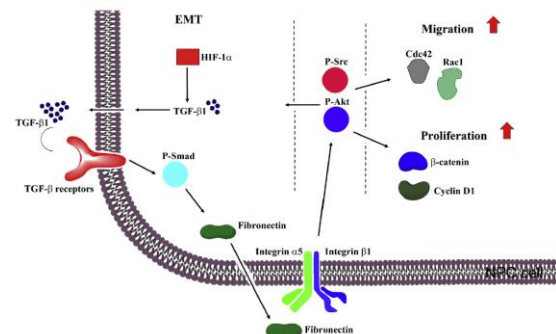
Integrin memiliki peran penting dalam proses metastasis kanker. Interaksi integrin dengan ligan menyebabkan terjadinya degradasi atau remodeling matriks ekstraseluler yang berkontribusi dalam proses sel kanker meninggalkan lokasi primernya. Selanjutnya, integrin berikatan dengan berbagai *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR) dan reseptornya untuk membentuk suatu kompleks yang penting untuk mengaktifkan angiogenesis. Kemudian, sinyal integrin-RTK mengatur respon sel terhadap lokasi metastasis dan menginisiasi kelangsungan hidup sel selama metastasis, kolonisasi dan proliferasi tanpa batas di organ target.³² Aktivasi integrin memediasi berbagai jalur intraseluler dengan membentuk kompleks sinyal protein melalui FAK dan kaskade sinyal *downstream* melalui jalur *phosphatidylinositol 3-phosphokinase* (PI3K)-AKT/PKB dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK).¹⁰



Aktivasi reseptor sel permukaan atau integrin juga dapat merekrut protein Shc. Protein Shc dapat difosforilasi oleh reseptor tirosine kinase (EGFR) atau sitosolik tirosine kinase (Fyn, suatu keluarga protein *Src*) (Gambar 13). Fosforilasi Shc kemudian berinteraksi dengan Grb2 yang kemudian memicu aktivasi Ras yang akan mengaktifasi jalur persinyalan MAPK, PI3K/Akt dan RhoA yang dapat memicu mekanisme invasi dan migrasi sel.¹³

Interaksi sel tumor dengan lingkungan mikro berkontribusi terhadap inisiasi metastasis KNF. Peralihan pertumbuhan tumor menjadi metastasis dimediasi oleh protein matriks ekstraseluler, aktivasi integrin, dan perubahan tegangan pada serat aktin. Pada sel epitel KNF, LMP1 virus EBV mengaktifkan ITGA5 dan Src yang memicu fokal adhesi dan migrasi sel. Meskipun demikian regulasi motilitas sel dipengaruhi oleh banyak faktor. Motilitas sel KNF dipengaruhi oleh LMP1 yang berhubungan dengan TGF- β 1, ITGA5/Src, Cdc42 dan fibronektin.⁷

fokal adhesi dengan merekrut ITGA5 dan Src sehingga meningkatkan produksi protein matrik ekstraseluler, adhesi dan motilitas *transwell* ke fibronektin. Peningkatan migrasi *transwell* sel KNF ini dimediasi oleh peningkatan interaksi antar sel dan matriks ekstraseluler. Hal ini mengindikasikan penurunan adhesi dan motilitas sel kanker dapat dilakukan dengan penghambatan ligasi ITGA5 atau N-cadherin dan aktivitas Src kinase yang diinduksi oleh LMP1.⁴⁰



Gambar 14. LMP1 yang berhubungan dengan TGF- β 1, ITGA5/Src, Cdc42 dan fibronectin.⁷

RINGKASAN

Kanker nasofaring masih menjadi masalah kesehatan yang serius, terutama di negara-negara endemik, karena rata-rata tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan penyakit ini hanya 43,8%. Pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme molekuler di balik perkembangan penyakit diperlukan untuk mengidentifikasi biomarker potensial dalam pengobatan pasien KNF. Interaksi sel tumor dengan lingkungan mikro berkontribusi terhadap inisiasi metastasis KNF. Integrin sebagai salah satu molekul adhesi sel merupakan reseptor permukaan yang bertanggung jawab dalam mekanisme tersebut yang dapat mempengaruhi migrasi sel dan keseimbangan homeostasis jaringan. Integrin merekrut protein adaptor Shc yang memicu persinyalan *downstream* melalui mekanisme FAK pada berbagai target efektor. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait hubungan ITGA5 dan protein adaptor Shc dalam memodulasi proliferasi, migrasi dan survival sel dalam mekanisme karsinogenesis untuk pengembangan penanda biologis yang potensial dalam memprediksi metastasis KNF.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chan JKC. Nasopharyngeal carcinoma. In: WHO classification of tumours editorial board, head and neck tumours [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International agency for research on cancer; 2022.

- Available from:
<https://tumoursclassification.iarc.who.int/chapters/52>.
2. Su ZY, Siak PY, Leong CO, Cheah SC. Nasopharyngeal carcinoma and its microenvironment: past, current, and future perspectives. *Front Oncol*. 2022;12:1–20.
 3. Gao P, Lu W, Hu S, Zhao K. Differentially infiltrated identification of novel diagnostic biomarkers associated with immune infiltration in nasopharyngeal carcinoma. *Dis Markers*. 2022.
 4. Globocan. Nasopharynx fact sheet. International agency for research on cancer (IARC) WHO [Internet]. 2022; Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/4-nasopharynx-fact-sheet.pdf>
 5. Data arsip departemen patologi anatomik FKUI/RSCM. 2024.
 6. Guo LL, Wang HY, Zheng LS, Wang MD, Cao Y, Li Y, et al. Metastasis of nasopharyngeal carcinoma: what we know and do not know. *Vis Cancer Med*. 2021;2:4.
 7. Wang WY, Twu CW, Liu YC, Lin HH, Chen CJ, Lin JC. Fibronectin promotes nasopharyngeal cancer cell motility and proliferation. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:1772–84.
 8. Ngaokrajang U, Janvilisri T, Sae-Ueng U, Prungsak A, Kiatwuthinon P. Integrin $\alpha 5$ mediates intrinsic cisplatin resistance in three-dimensional nasopharyngeal carcinoma spheroids via the inhibition of phosphorylated ERK /caspase-3 induced apoptosis. *Exp Cell Res*. 2021;402.
 9. Liu F, Wu Q, Dong Z, Liu K. Integrins in cancer: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2023;247:108458.
 10. Chen JR, Zhao JT, Xie ZZ. Integrin-mediated cancer progression as a specific target in clinical therapy. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113745.
 11. Wang JF, Chen YY, Zhang SW, Zhao K, Qiu Y, Wang Y, et al. Itga5 promotes tumor progression through the activation of the fak/akt signaling pathway in human gastric cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2022.
 12. Ahmed SBM, Prigent SA. Insights into the Shc family of adaptor proteins. *J Mol Signal*. 2017;12:1–17.
 13. Barberis L, Wary KK, Fiucci G, Liu F, Hirsch E, Brancaccio M, et al. Distinct roles of the adaptor protein Shc and focal adhesion kinase in integrin signaling to ERK. *J Biol Chem*. 2000;275:36532–40.
 14. Huang P, Feng X, Zhao Z, Yang B, Fang T, Guo M, et al. p66Shc promotes HCC progression in the tumor microenvironment via STAT3 signaling. *Exp Cell Res*. 2019;383:111550.
 15. Lin Y, Cai H. Biomedicine & Pharmacotherapy Biological functions and therapeutic potential of SHCBP1 in human cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023;160:114362.
 16. Zhao CX, Zhu W, Ba ZQ, Xu HJ, Liu WD, Zhu B, et al. The regulatory network of nasopharyngeal carcinoma metastasis with a focus on EBV, lncRNAs and miRNAs. *Am J Cancer Res*. 2018;8(11):2185–209.
 17. Badoual C. Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: oropharynx and nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 2022;16:19–30.
 18. Siak PY, Khoo ASB, Leong CO, Hoh BP, Cheah SC. Current status and future perspectives about molecular biomarkers of nasopharyngeal carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13:1–27.
 19. Wong KCW, Hui EP, Lo KW, Lam WKJ, Johnson D, Li L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:679–95.
 20. Huang SW, Luo JY, Qin LT, Huang SN, Huang ZG, Dang YW, et al. Upregulation of ITGAV and the underlying mechanisms in nasopharyngeal carcinoma. *Electron J. Biotechnol*. 2022;60:43–57.
 21. Kleihues P, Eds CWK. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 2014;4:85–90.
 22. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philo Trans R Soc B Biol Sci*. 2017;372(1732).
 23. Lo AKF, Dawson CW, Lung HL, Wong KL, Young LS. The role of EBV-encoded LMP1 in the NPC tumor microenvironment: from function to therapy. *Front Oncol*. 2021;11:1–17.
 24. Zhu Q ying, Young LS, Zeng M sheng. Advances in pathogenesis and precision medicine for nasopharyngeal carcinoma. 2021;175–206.
 25. Unsal AA, Booth JR, Rossi NA, Byrd JK, Kountakis SE. Basaloid nasopharyngeal carcinoma: A population-based analysis of a rare tumor. *Laryngoscope*. 2019;129:2727–32.

26. Su ZY, Siak PY, Leong CO, Cheah SC. The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol.* 2023;14:1–17.
27. Liu SX, Zhao GX, Lin RB, Zeng MS, Zhong Q. Classifying the tumor microenvironment to stratify nasopharyngeal carcinoma patients. *Ann Nasopharynx Cancer.* 2022;6:8–8.
28. Asif PJ, Longobardi C, Hahne M, Medema JP. The role of cancer-associated fibroblasts in cancer invasion and metastasis. *Cancers (Basel).* 2021;13:1–18.
29. Li R, Chen B, Kubota A, Hanna A, Humeres C, Hernandez SC, et al. Protective effects of macrophage-specific integrin $\alpha 5$ in myocardial infarction are associated with accentuated angiogenesis. *Nat Commun.* 2023;14(1).
30. ITGA5 Gene - Integrin Subunit Alpha 5 [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ITGA5#summaries>.
31. Li M, Wang Y, Li M, Wu X, Setrerrahmane S, Xu H. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11:2726–37.
32. Li S, Sampson C, Liu C, Piao H long, Liu HX. Integrin signaling in cancer: bidirectional mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Commun Signal.* 2023;21:1–19.
33. Anderson LR, Owens TW, Naylor MJ. Structural and mechanical functions of integrins. *Biophys Rev.* 2014;6:203–13.
34. Rothman JE. II The gripping story of integrins. *Cell.* 2022;185:3844–8.
35. Fan QC, Tian H, Wang Y, Liu XB. Integrin- $\alpha 5$ promoted the progression of oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol.* 2019;101:85-91.
36. Xu X, Shen L, Li W, Liu X, Yang P, Cai J. ITGA5 promotes tumor angiogenesis in cervical cancer. *Cancer Med.* 2023;12:11983–99.
37. Alam SM, Rajendran M, Ouyang S, Veeramani S, Zhang L, Lin MF. A novel role of Shc adaptor proteins in steroid hormone-regulated cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:1–16.
38. Ma H, Wang C, Liu X, Zhan M, Wei W, Niu J. Src homolog and collagen homolog1 isoforms in acute and chronic liver injuries. *Life Sci.* 2021;273.
39. Okabayashi Y, Sugimoto Y, Totty NF, Hsuan J, Kido Y, Sakaguchi K, et al. Interaction of Shc with adaptor protein adaptins. *J Biol Chem.* 1996;271:5265-9.
40. Wasil LR, Shair KHY. Epstein-Barr virus LMP1 induces focal adhesions and epithelial cell migration through effects on integrin- $\alpha 5$ and N-cadherin. *Oncogenesis.* 2015;4.