

Peran Inflamasi Kronik dalam Progresi *Myeloproliferative Neoplasms* (MPN) : Tinjauan Naratif

Selvi Rahmawati¹

¹Bagian Anatomi, Histologi dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Myeloproliferative neoplasms (MPN) merupakan kelainan hematologi klonal yang ditandai oleh proliferasi sel mieloid yang tidak terkendali dan berpotensi berkembang menjadi myelofibrosis maupun leukemia mieloid akut (*acute myeloid leukemia*/AML). Secara molekuler, MPN ditandai oleh adanya mutasi driver, terutama pada gen *JAK2*, *CALR*, dan *MPL*, yang menyebabkan aktivasi konstitutif jalur sinyal JAK-STAT. Aktivasi jalur ini tidak hanya menginduksi proliferasi sel hematopoietik, tetapi juga respons inflamasi yang berperan penting dalam patogenesis dan progresi penyakit. Tinjauan ini bertujuan untuk mengkaji dan mengevaluasi peran inflamasi kronik dalam progresi MPN, termasuk interaksi antara mutasi genetik, jalur sinyal inflamasi, dan lingkungan mikro (*microenvironment*) pada *bone marrow*. Inflamasi kronik berkontribusi terhadap progresi penyakit melalui berbagai mekanisme, termasuk aktivasi jalur sinyal seperti JAK-STAT dan NF- κ B, peningkatan produksi sitokin proinflamasi, serta induksi stres oksidatif yang memicu instabilitas genomik. Selain itu, inflamasi menginduksi proses remodeling pada *bone marrow microenvironment* menjadi lingkungan yang profibrotik dan immunosupresif, sehingga memberikan keuntungan selektif bagi ekspansi klonal dan berkontribusi terhadap resistensi terhadap terapi. Adanya interaksi dinamis antara sel klonal, sistem imun, dan mikroenvironment akan membentuk suatu *feed-forward loop* yang mempercepat progresi MPN hingga transformasi leukemik. Hasil evaluasi pada tinjauan naratif ini menekankan bahwa strategi terapeutik pada MPN tidak hanya menargetkan mutasi genetik, tetapi juga penting untuk mempertimbangkan peran modulasi inflamasi dan mikroenvironment sebagai suatu pendekatan yang komplementer.

Kata kunci : myeloproliferative neoplasms, inflamasi kronik, mikroenvironment, fibrosis sumsum tulang, evolusi klonal

Chronic Inflammation as a Central Driver of Disease Progression in Myeloproliferative Neoplasms (MPNs): A Narrative Review

Abstract

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal hematologic disorders characterized by excessive proliferation of myeloid cells that potentially progress to bone marrow fibrosis and acute myeloid leukemia (AML). At the molecular level, MPNs are defined by the presence of driver mutations, particularly in the *JAK2*, *CALR*, and *MPL* genes, which lead to constitutive activation of the JAK-STAT signaling pathway. Activation of this pathway not only promotes hematopoietic cell proliferation but also induces inflammatory responses that play a crucial role in MPNs pathogenesis and progression. This review aims to summarize and evaluate the role of chronic inflammation in MPNs progression, including the interactions between genetic mutations, inflammatory signaling pathways, and the bone marrow microenvironment. Chronic inflammation contributes to disease progression through multiple mechanisms, including activation of signaling pathways such as JAK-STAT and NF- κ B, increased production of proinflammatory cytokines, and the induction of oxidative stress that promotes genomic instability. In addition, inflammation drives remodeling of the bone marrow microenvironment into a profibrotic and immunosuppressive state, providing a selective advantage for clonal expansion and contributing to therapeutic resistance. The dynamic interplay between clonal cells, the immune system, and the microenvironment establishes a feed-forward loop that accelerates MPN progression toward leukemic transformation. The findings of this narrative review emphasize that therapeutic strategies in MPNs should not only target the genetic mutations but also need to consider the modulation of inflammation and bone marrow microenvironment as targeted-therapy complementary approaches.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, chronic inflammation, bone marrow microenvironment, clonal evolution, fibrosis

Korespondensi: Selvi Rahmawati. Alamat : Jalan Soemantri Brojonegoro No. 1, Bandar Lampung. HP : +6285269649900
e-mail = selvi.rahmawati@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Myeloproliferative Neoplasms (MPN) merupakan kelainan hematologi klonal yang ditandai oleh proliferasi sel-sel mieloid yang tak terkendali di sumsum tulang (*bone marrow*). Berdasarkan karakter fenotipiknya, MPN

dikategorikan menjadi beberapa subtype, yaitu *polycythemia vera* (PV), *essential thrombocythemia* (ET), dan *primary myelofibrosis* (PMF) ^[1,2]. Masing-masing subtype memiliki spektrum klinis serta progresivitas yang berbeda. Secara umum, MPN dapat

menunjukkan prognosis klinis yang relatif indolent pada fase awal, namun dapat berkembang menjadi fibrosis sumsum tulang, kegagalan hematopoiesis, hingga transformasi menjadi leukemia mieloid akut (*acute myeloid leukemia/AML*) dengan prognosis yang cenderung buruk [3-5].

Di level molekuler, progresivitas MPN utamanya diketahui berkaitan dengan mutasi utama (*driver mutation*) pada gen *JAK2*, *CALR*, atau *MPL* yang menyebabkan aktivasi konstitutif pada jalur sinyal JAK-STAT [2,4]. Aktivasi jalur ini tidak hanya berkontribusi pada peningkatan kapasitas proliferasi dan survival sel hematopoietik, tetapi juga berperan dalam modulasi lingkungan mikro (*microenvironment*) di *bone marrow*. Studi menunjukkan bahwa aktivasi JAK-STAT dapat terjadi tidak hanya pada sel klonal, tetapi juga melibatkan sel non-malignan dalam *microenvironment* yang akan berkontribusi pada meningkatnya progresivitas penyakit [4]. Selain itu, seiring berjalannya waktu, evolusi klonal pada MPN juga bersifat kompleks dan heterogen yang ditandai dengan adanya akumulasi mutasi sekunder [6].

Selain faktor mutasi genetik, adanya inflamasi kronik juga memiliki peran sentral dalam patogenesis dan progresi MPN. Inflamasi merupakan salah satu *hallmark of cancer* yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan berbagai keganasan, termasuk neoplasma hematologi. Pada MPN, terdapat profil inflamasi yang khas yang ditandai dengan peningkatan ekspresi gen proinflamasi serta dominasi monosit pada sirkulasi darah perifer [8]. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan interleukin-1 β (IL-1 β) sering ditemukan baik dalam sirkulasi maupun pada *bone marrow microenvironment* pasien MPN. Hal ini berakibat pada meningkatnya kapasitas proliferasi klonal, gangguan hematopoiesis normal, serta remodeling *bone marrow niche* yang akan berkontribusi pada progresivitas MPN [3,8]. Selain itu, inflamasi juga diketahui berkaitan dengan perubahan epigenetik, termasuk pada pola metilasi DNA yang abnormal yang akan bermanifestasi pada heterogenitas fenotip klinis pasien MPN [7]. Selain itu, interaksi antara sel klonal mutan dan sel imun dalam *bone marrow microenvironment* dapat membentuk suatu

siklus umpan balik yang justru memperkuat inflamasi kronik. Dalam konteks ini, sel klonal tidak hanya merespons sinyal inflamasi, tetapi juga aktif memproduksi mediator inflamasi yang akan memperburuk kondisi *bone marrow microenvironment*. Seiring berjalannya waktu, kondisi ini akan bermanifestasi pada meningkatnya ekspansi sel hematopoietik yang lebih agresif [6]. MPN fase lanjut sering ditandai dengan adanya instabilitas genomik, termasuk kelainan sitogenetik dan abnormalitas kromosom yang berkaitan erat dengan disregulasi gen supresor tumor seperti TP53 [1,9]. Perubahan ini akan semakin memperkuat peran inflamasi dan stres *microenvironment* untuk meningkatkan evolusi klonal sel-sel hematopoietik menjadi lebih agresif.

Meskipun peran inflamasi dalam MPN sudah banyak diteliti, mekanisme molekuler yang menghubungkan inflamasi kronik dengan progresivitas MPN masih belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengkaji dan mengevaluasi studi terkait mengenai peran inflamasi dalam progresi MPN, termasuk interaksi antara jalur sinyal molekuler dan interaksi pada lingkungan mikro di sumsum tulang (*bone marrow microenvironment*). Pemahaman yang lebih mendalam mengenai hubungan antara inflamasi dan progresi MPN diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan strategi terapeutik baru yang tidak hanya menargetkan gen yang bermutasi, tetapi juga pada modulasi respons inflamasi sebagai pendekatan komplementer dalam tatalaksana *myeloproliferative neoplasm* (MPN).

Isi

1. Dasar Biologi Inflamasi pada MPN

Inflamasi kronik merupakan salah satu *hallmark of cancer* yang berperan dalam inisiasi, progresi, dan resistensi terhadap terapi pada berbagai keganasan, termasuk keganasan hematologi [10,12]. Berbeda dengan inflamasi akut yang bersifat protektif, inflamasi kronik justru akan memunculkan lingkungan mikro yang persisten dan bersifat pro-tumorigenik melalui pelepasan mediator proinflamasi, peningkatan stres oksidatif, serta disregulasi imun [10,11]. Studi transkriptomik menunjukkan adanya *pro-inflammatory signature* yang kuat pada pasien

MPN, termasuk peningkatan ekspresi gen terkait monosit dan berbagai mediator inflamasi yang ditemukan dalam darah perifer [8].

Selain itu, inflamasi kronik berperan dalam membentuk dan memodifikasi *bone marrow microenvironment*. *Bone marrow* merupakan ekosistem kompleks yang terdiri dari sel stromal, sel endotel, fibroblas, serta berbagai sel imun. Interaksi antara sel klonal dan lingkungan mikro (*microenvironment*) ini akan mengakibatkan munculnya suatu siklus umpan balik (*feedback loop*) pada respons inflamasi yang cenderung mempertahankan kondisi patologis [3, 12-14]. Hal ini memperkuat konsep bahwa inflamasi merupakan bagian yang tak terpisahkan dari patogenesis MPN dan bukan hanya sebagai respons sekunder.

1.1. Aktivasi jalur sinyal inflamasi

Berbagai jalur sinyal seluler berperan untuk menghubungkan respons inflamasi dengan patogenesis MPN, terutama melalui aktivasi konstitutif pada sinyal proliferasi dan *survival*. Jalur seluler yang paling utama adalah jalur JAK-STAT, yang merupakan mekanisme utama dalam regulasi hematopoiesis normal maupun patologis. Pada MPN, aktivasi konstitutif jalur ini akan berkontribusi pada peningkatan ekspresi gen pro-survival dan proinflamasi [2,4]. Selain itu, aktivasi JAK-STAT tidak hanya ditemukan pada sel klonal, tetapi juga pada sel non-malignan pada lingkungan mikro di *bone marrow*, yang akan berakibat pada meningkatnya efek inflamasi secara sistemik [4].

Selain jalur JAK-STAT, jalur NF- κ B juga memainkan peran penting dalam regulasi respons inflamasi dan imunitas bawaan (*innate immunity*). Aktivasi NF- κ B yang persisten berkontribusi terhadap peningkatan produksi sitokin proinflamasi, *chemokine*, serta berbagai faktor antiapoptotik yang akan mendukung kelangsungan hidup sel klonal [11,14]. Selain kedua jalur seluler tersebut, komponen lain seperti inflammasome, khususnya kompleks NLRP3 inflammasome, juga berperan dalam pematangan dan sekresi IL-1 β dan IL-18. Aktivasi inflammasome diketahui berkorelasi dengan peningkatan inflamasi sistemik, stres seluler, serta kerusakan jaringan pada *bone marrow microenvironment* [11]. Kondisi ini dapat

berakibat pada progresivitas disfungsi hematopoiesis di kasus MPN [13].

1.2. Peran mutasi driver (*driver mutation*) dalam inflamasi

Mutasi driver pada MPN tidak hanya berperan sebagai kontributor utama proliferasi klonal pada sel kanker, tetapi juga berperan langsung dalam regulasi inflamasi. Terdapat beberapa mutasi utama yang paling umum ditemukan pada kasus MPN, yaitu mutasi JAK2, CALR dan MPL. Mutasi JAK2 menjadi JAK2V617F yang bersifat onkogenik merupakan mutasi paling dominan yang ditemukan pada kasus MPN. Mutasi JAK2V617F akan mengakibatkan overaktivasi JAK2 kinase untuk memfosforilasi protein targetnya sehingga berakibat pada aktivasi konstitutif jalur JAK-STAT [2]. Selain meningkatkan proliferasi sel *myeloid*, mutasi ini juga menginduksi produksi sitokin proinflamasi secara autokrin maupun parakrin, sehingga menyebabkan pelepasan berbagai mediator inflamasi yang akan mendukung pertumbuhan lingkungan mikro pada *bone marrow* [11,12]. Sel dengan mutasi JAK2V617F diketahui mendapatkan keuntungan selektif dari lingkungan inflamasi, yang akan meningkatkan ekspansi klonal sehingga mempercepat progresivitas penyakit [6]. Hal ini menunjukkan adanya hubungan timbal balik antara inflamasi dan evolusi klonal.

Mutasi lain pada gen CALR dan MPL juga berkontribusi terhadap disregulasi signaling hematopoietik dan imun. Mutasi CALR, misalnya, dapat mengubah interaksi protein di retikulum endoplasma dan mengaktivasi reseptor MPL secara abnormal, yang juga akan berujung pada aktivasi jalur JAK-STAT secara konstitutif [2]. Selain efek proliferasi, mutasi ini juga dikaitkan dengan perubahan respons imun dan peningkatan sinyal inflamasi dalam lingkungan mikro di *bone marrow* [11].

Selain itu, progresi MPN sering disertai dengan evolusi klonal yang kompleks, termasuk akumulasi mutasi tambahan, perubahan epigenetik seperti metilasi DNA abnormal, serta kelainan sitogenetik [1,6,7]. Pada fase lanjut, perubahan ini dapat menyebabkan disregulasi pada gen utama seperti *TP53*, yang berkontribusi terhadap instabilitas genomik dan transformasi leukemik [9]. Secara keseluruhan, mutasi driver

dan inflamasi membentuk hubungan yang saling menguntungkan. Di satu sisi, mutasi mendorong meningkatnya respons inflamasi, dan di sisi lain, inflamasi juga akan mempercepat evolusi klonal serta progresivitas MPN.

1.3 Sitokin dan Mediator Inflamasi

Disregulasi sistem imun dan inflamasi pada MPN merupakan hasil interaksi kompleks antara sel klonal dan jaringan sitokin yang akan membentuk *bone marrow microenvironment* yang bersifat patologis. Berbagai studi menunjukkan bahwa pasien MPN memiliki profil sitokin proinflamasi yang khas, yang berkontribusi langsung terhadap progresi klinis dan remodeling struktur sumsum tulang [10,16,19]. Analisis transkriptomik terbaru bahkan mengidentifikasi adanya *pro-inflammatory signature* yang kuat serta keterlibatan sel monosit sebagai sumber utama mediator inflamasi pada MPN [8].

Di antara mediator inflamasi utama, interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan interleukin-1 β (IL-1 β) merupakan sitokin yang paling konsisten ditemukan meningkat pada kasus MPN [10,17,19]. IL-6 berperan dalam respons fase akut dan berkontribusi terhadap gejala sistemik seperti kelelahan, sekaligus memiliki efek pro-proliferasi melalui aktivasi jalur JAK-STAT yang memperkuat ekspansi klonal sel hematopoietik [4,10]. TNF- α , meskipun bersifat pro-apoptotik pada sel normal, namun dalam kondisi inflamasi kronik justru dapat mendukung survival dan ekspansi sel klonal [11,17]. Sementara itu, IL-1 β merupakan mediator utama yang dihasilkan melalui aktivasi inflammasome dan berperan dalam amplifikasi inflamasi, gangguan hematopoiesis, serta progresi fibrosis sumsum tulang [22,23]. Studi eksperimental menunjukkan bahwa IL-1 secara langsung dapat mendorong ekspansi klonal dan mempercepat perkembangan fibrosis pada model MPN yang diinduksi JAK2V617F [23]. Selain sitokin klasik, *chemokine* seperti CXCL8 (IL-8) dan CXCL12 juga berperan penting dalam regulasi migrasi dan retensi sel hematopoietik di dalam *bone marrow niche* [18,19]. CXCL12 yang diproduksi oleh sel stromal berfungsi mempertahankan interaksi antara sel punca hematopoietik dan *microenvironment*. Disregulasi *chemokine* pada

MPN akan berkontribusi pada terganggunya homeostasis hematopoiesis [18]. Di sisi lain, *transforming growth factor- β* (TGF- β) merupakan mediator sentral dalam proses fibrogenesis pada MPN. TGF- β menginduksi aktivasi fibroblas serta deposisi matriks ekstraseluler seperti kolagen dan retikulin, yang merupakan ciri khas progresi menuju mielofibrosis [3,13].

Secara keseluruhan, jaringan sitokin dan mediator inflamasi pada MPN membentuk suatu sistem yang saling berinteraksi dalam sebuah *feed-forward loop*, di mana inflamasi akan mendorong ekspansi klonal, dan selanjutnya sel klonal akan meningkatkan aktivitas inflamasi [12,16]. Selain itu, inflamasi kronik juga berkontribusi terhadap stres oksidatif dan instabilitas genomik yang mempercepat evolusi klonal dan progresi penyakit [15]. Oleh karena itu, sitokin pada MPN tidak hanya berperan sebagai *biomarker*, tetapi juga merupakan komponen patogenetik utama yang dapat menjadi target potensial dalam strategi terapi berbasis modulasi inflamasi [12,20].

2. Interaksi *bone marrow microenvironment* dan sel imun

Perkembangan MPN tidak hanya ditentukan oleh mutasi genetik pada sel hematopoietik, tetapi juga oleh adanya interaksi dinamis dengan *bone marrow microenvironment* yang mengalami perubahan patologis. Lingkungan mikro ini terdiri dari sel stromal, sel endotel, fibroblas, serta berbagai populasi sel imun yang secara kolektif membentuk *niche* hematopoietik. Studi menunjukkan bahwa interaksi antara sel klonal dan lingkungan mikro tidak bersifat pasif, melainkan membentuk hubungan timbal balik yang tidak hanya berperan mempertahankan inflamasi kronis tetapi juga mendorong progresivitas penyakit [12,18,21]. Dengan demikian, MPN merupakan keganasan yang bergantung pada kondisi ekosistem (*ecosystem disease*), di mana komponen non-malignan turut berkontribusi dalam patogenesis.

2.1. Remodeling niche hematopoietic pada MPN

Pada kondisi fisiologis, *niche* hematopoietik menjaga keseimbangan antara *self-renewal*, diferensiasi, dan *quiescence* sel punca hematopoietik. Namun, pada MPN, keseimbangan ini terganggu akibat ekspansi klonal dan paparan sinyal inflamasi yang persisten [16,18]. Sel stromal mengalami pemrograman ulang (*reprogramming*) menjadi sel dengan fenotip proinflamasi dan profibrotik melalui peningkatan sekresi sitokin, *chemokine*, serta komponen matriks ekstraseluler [18,19]. Sel endotel turut berperan melalui peningkatan ekspresi molekul adhesi dan perubahan permeabilitas vaskular, yang akan memfasilitasi interaksi abnormal antara sel hematopoietik dan *niche* [18]. Selain itu, fibroblas sumsum tulang mengalami aktivasi menjadi sel mirip *cancer-associated fibroblasts* yang berkontribusi pada deposisi kolagen dan retikulin, sehingga mendorong perkembangan fibrosis, terutama pada kasus MPN dengan fenotip *primary myelofibrosis* [3,13]. Disregulasi *chemokine*, khususnya CXCL12/CXCR4, juga berperan dalam *remodeling niche* dengan mengubah retensi dan distribusi sel hematopoietik [18,25]. Secara keseluruhan, perubahan ini menghasilkan *niche* yang tidak lagi mendukung hematopoiesis normal, tetapi justru memberikan keuntungan selektif bagi ekspansi klonal sel mutan.

2.2. Peran sel imun dalam *microenvironment* MPN

Sel imun merupakan komponen utama dalam membentuk lingkungan yang pro-inflamasi pada kasus MPN. Analisis pada *bone marrow microenvironment* di kasus MPN menunjukkan adanya perubahan kuantitatif dan fungsional pada berbagai populasi sel imun, termasuk monosit, makrofag, neutrofil, dan limfosit [14,21]. Monosit dan makrofag pada MPN cenderung menunjukkan fenotip proinflamasi dengan peningkatan produksi sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang berkontribusi terhadap inflamasi sistemik dan remodeling jaringan [17,19]. Selain itu, sel-sel ini juga berperan dalam induksi fibrosis melalui sekresi TGF- β dan interaksi dengan fibroblas [13]. Neutrofil mengalami aktivasi kronik dan dapat membentuk *neutrophil extracellular traps*

(NETs), yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan, peningkatan stres oksidatif, serta potensi kerusakan DNA yang mempercepat instabilitas genomik [15,17]. Di sisi lain, disfungsi imun adaptif juga merupakan ciri penting MPN. Sel T menunjukkan perubahan subset, penurunan fungsi efektor, serta peningkatan ekspresi molekul *checkpoint* imun yang mengarah pada kondisi immunosupresif [21,27]. Mutasi driver tertentu, seperti CALR, bahkan dapat memfasilitasi *immune escape* melalui peningkatan ekspresi TGF- β dan ekspansi sel T regulator [24]. Selain itu, gangguan fungsi sel NK juga dilaporkan, yang menyebabkan penurunan kemampuan surveilans tumor terhadap sel klonal [29]. Secara keseluruhan, kondisi ini menciptakan *microenvironment* yang bersifat paradoks, yaitu bersifat proinflamasi namun juga immunosupresif, yang justru akan mendukung kelangsungan hidup dan dominasi sel klonal neoplastik.

2.3. Sirkuit umpan balik (*feedback loop*) antara sel klonal dan *microenvironment*

Salah satu mekanisme utama dalam patogenesis MPN adalah terbentuknya *feed-forward loop* antara sel klonal dan *microenvironment*. Sel klonal dengan mutasi seperti JAK2V617F tidak hanya merespons sinyal inflamasi, tetapi juga secara aktif menghasilkan sitokin dan mediator inflamasi yang memperkuat aktivasi *microenvironment* [4,12]. Sebaliknya, *microenvironment* yang telah mengalami aktivasi inflamasi memberikan tekanan selektif yang akan menguntungkan sel mutan dibandingkan dengan sel hematopoietik normal, sehingga akan mempercepat dominasi klonal [6,16]. Inflamasi kronik juga berkontribusi terhadap stres oksidatif dan kerusakan DNA, yang akan mendorong evolusi klonal dan akumulasi kelainan genetik tambahan [15].

Seiring progresi penyakit, interaksi ini menjadi semakin kompleks dan berkontribusi terhadap disrupsi hematopoiesis normal, perkembangan fibrosis, serta transformasi leukemik yang berkaitan dengan instabilitas genomik [9,13]. Dengan demikian, MPN tidak hanya disebabkan oleh adanya mutasi genetik, tetapi juga oleh interaksi dinamis antara klon

neoplastik dan *microenvironment* yang dimediasi oleh meningkatnya inflamasi kronik.

3. Peran Inflamasi dalam Progresi MPN

3.1. Inflamasi dan progresi menuju fibrosis di bone marrow

Fibrosis sumsum tulang merupakan ciri utama pada *primary myelofibrosis* serta komplikasi pada fase lanjut dari MPN dengan subtype *polycythemia vera* dan *essential thrombocythemia* [3]. Proses ini ditandai oleh peningkatan deposisi matriks ekstraseluler, termasuk kolagen dan retikulin, yang menyebabkan disrupsi pada arsitektur *bone marrow* dan gangguan hematopoiesis. Inflamasi kronik berperan utama dalam fibrogenesis melalui peningkatan produksi sitokin pro-fibrotik seperti TGF- β , PDGF, dan IL-1 β , yang menginduksi aktivasi fibroblas dan sel stromal menjadi fenotip pro-fibrotik [13,17,23]. Interaksi antara inflamasi dan fibrosis ini bersifat dua arah, di mana inflamasi mendorong fibrosis, dan jaringan fibrotik selanjutnya memperkuat kondisi inflamasi pada *microenvironment* [13]. Selain itu, sel imun seperti monosit dan makrofag berkontribusi terhadap proses fibrotik melalui sekresi mediator inflamasi dan faktor pertumbuhan. Polarisasi makrofag menuju fenotip profibrotik turut mempercepat deposisi matriks ekstraseluler dan remodeling jaringan [17,18]. Dengan demikian, fibrosis pada MPN merupakan hasil interaksi kompleks antara sel imun, sel stromal, dan sinyal inflamasi yang persisten.

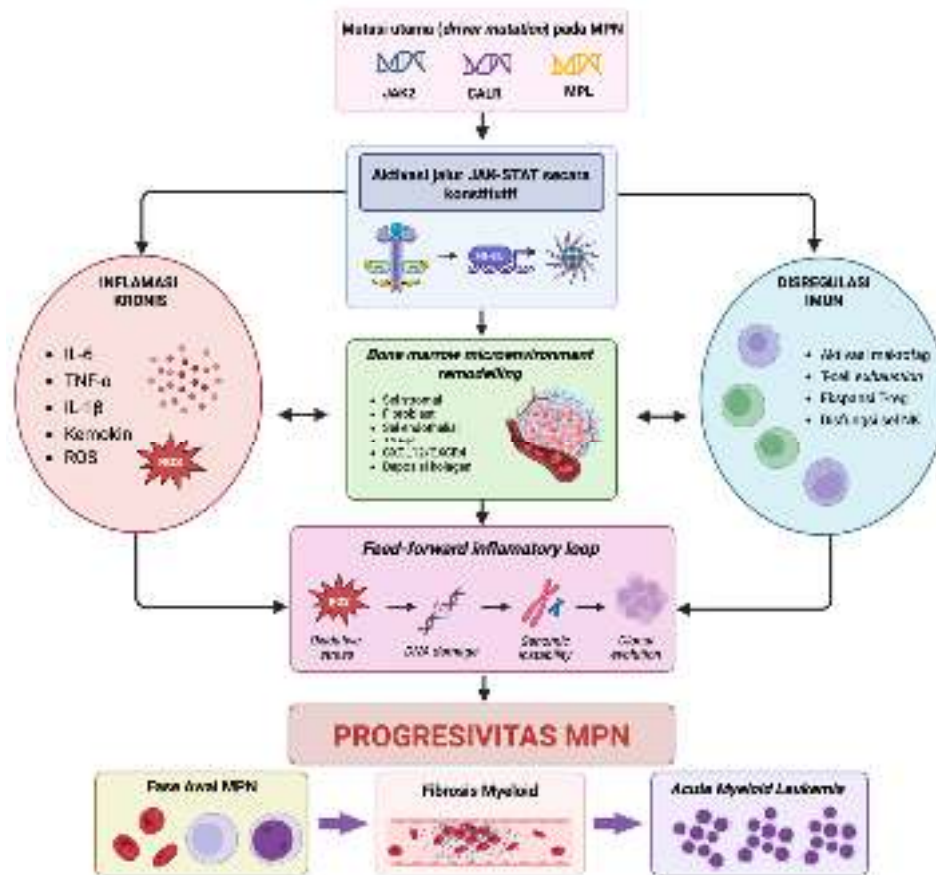
3.2. Inflamasi dan instabilitas genomik

Inflamasi kronik juga berkontribusi terhadap instabilitas genomik, yang merupakan mekanisme utama dalam progresi MPN. Lingkungan inflamasi yang persisten akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang menyebabkan kerusakan DNA, mutasi tambahan, serta gangguan pada mekanisme perbaikan DNA [15]. Akumulasi kerusakan genetik ini akan menginduksi

terjadinya evolusi klonal, suatu kondisi ketika subklon dengan keuntungan selektif—seperti resistensi terhadap apoptosis atau stres oksidatif—akan mengalami ekspansi [6,15]. Selain itu, progresivitas MPN sering disertai dengan perubahan sitogenetik dan mutasi tambahan, termasuk keterlibatan gen seperti *TP53*, yang berkontribusi terhadap instabilitas genomik dan agresivitas penyakit [1,9]. Dalam konteks ini, inflamasi bertindak sebagai tekanan selektif (*evolutionary pressure*) yang mempercepat seleksi klon yang lebih agresif dan resisten terhadap terapi.

3.3 Inflamasi dan transformasi menjadi acute myeloid leukemia (AML)

Transformasi leukemik pada MPN merupakan komplikasi yang cenderung memiliki prognosis buruk. Proses ini melibatkan akumulasi mutasi genetik tambahan, perubahan epigenetik, serta disrupsi *microenvironment* [7,9]. Inflamasi kronik berperan sebagai fasilitator utama pada transformasi leukemik melalui beberapa mekanisme. Pertama, stres oksidatif yang diinduksi inflamasi akan mempercepat kerusakan DNA dan akumulasi mutasi pada gen regulator diferensiasi dan proliferasi [15]. Kedua, aktivasi jalur inflamasi seperti JAK-STAT dan NF- κ B memberikan sinyal survival yang kuat bagi sel pre-leukemik, memungkinkan sel-sel tersebut bertahan dan berkembang dalam kondisi selektif [4,11]. Ketiga, *microenvironment* yang proinflamasi dan immunosupresif menciptakan *niche* yang mendukung ekspansi klon leukemik [21]. Disfungsi imun juga berperan penting, termasuk penurunan fungsi sel T efektor, peningkatan ekspresi *checkpoint* imun, serta gangguan aktivitas sel NK, yang secara kolektif mengurangi kemampuan sistem imun dalam mengeliminasi sel abnormal [21,27,29]. Dengan demikian, transformasi leukemik merupakan hasil interaksi antara instabilitas genomik, seleksi klonal, dan kegagalan surveilans imun yang dimediasi oleh inflamasi kronik.



Gambar 1. Model Integratif Peran Inflamasi Kronik pada Progresi MPN (Ilustrasi dibuat menggunakan Biorender)

RINGKASAN

Secara keseluruhan, inflamasi kronik merupakan pusat dari model integratif progresi MPN yang melibatkan interaksi dinamis antara sel klonal, *mikroenvironment*, dan sistem imun (Gambar 1). Pada fase awal, inflamasi dipicu oleh mutasi *driver* seperti JAK2, CALR, atau MPL, namun seiring berjalannya waktu, inflamasi berkembang menjadi faktor independen yang akan mempertahankan dan memperburuk prognosis MPN [2,12]. Model ini menggambarkan adanya *self-reinforcing loop*, di mana inflamasi mendorong ekspansi klonal, remodeling *mikroenvironment*, dan instabilitas genomik, yang pada akhirnya mempercepat progresi menuju fibrosis dan transformasi leukemik [16,17]. Dengan demikian, inflamasi tidak hanya berperan sebagai *disease modifier*, tetapi juga sebagai *disease driver* pada MPN. Oleh karena itu, strategi terapeutik MPN perlu mempertimbangkan modulasi inflamasi dan *mikroenvironment* sebagai pendekatan komplementer selain penargetan mutasi genetik..

REFERENSI

1. Kim, S. Y., Koo, M., Park, Y., Kim, H., Choi, Q., Song, I. C., Jo, D. Y., Kim, J., Kwon, G. C., & Koo, S. H. (2019). Cytogenetic evolution in myeloproliferative neoplasms with different molecular abnormalities. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 77, 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.04.007>
2. Vainchenker, W., & Kralovics, R. (2017). Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 129(6), 667–679. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-695940>
3. Gangat, N., & Tefferi, A. (2020). Myelofibrosis biology and contemporary management. *British Journal of Haematology*, 191(2), 152–170. <https://doi.org/10.1111/bjh.16576>
4. Kleppe, M., Kwak, M., Koppikar, P., Riester, M., Keller, M., Bastian, L., Hricik, T., Bhagwat, N., McKenney, A. S., Papalex, E., Abdel-Wahab, O., Rampal, R., Marubayashi, S., Chen, J. J., Romanet, V., Fridman, J. S., Bromberg, J., Teruya-Feldstein, J., Murakami, M., Radimerski, T., Michor, F., Fan, R., & Levine, R. L. (2015). JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response. *Cancer Discovery*, 5(3),

- 316–331. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0736>
5. Levine, R. L., & Gilliland, D. G. (2008). Myeloproliferative disorders. *Blood*, *112*(6), 2190–2198. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-077966>
 6. Maslah, N., Benajiba, L., Giraudier, S., Kiladjian, J. J., & Cassinat, B. (2023). Clonal architecture evolution in myeloproliferative neoplasms: From a driver mutation to a complex heterogeneous mutational and phenotypic landscape. *Leukemia*, *37*(5), 957–963. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01886-0>
 7. Pérez, C., Pascual, M., Martín-Subero, J. I., Bellosillo, B., Segura, V., Delabesse, E., Álvarez, S., Larrayoz, M. J., Rifón, J., Cigudosa, J. C., Besses, C., Calasanz, M. J., Cross, N. C., Prósper, F., & Agirre, X. (2013). Aberrant DNA methylation profile of chronic and transformed classic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, *98*(9), 1414–1420. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084160>
 8. Bassan, V. L., de Freitas Martins Felício, R., Ribeiro Malmegrim, K. C., & Attié de Castro, F. (2024). Myeloproliferative neoplasms transcriptome reveals pro-inflammatory signature and enrichment in peripheral blood monocyte-related genes. *Cancer Investigation*, *42*(7), 605–618. <https://doi.org/10.1080/07357907.2024.2371371>
 9. Marcellino, B. K., Hoffman, R., Tripodi, J., Lu, M., Kosiorek, H., Mascarenhas, J., Rampal, R. K., Dueck, A., & Najfeld, V. (2018). Advanced forms of MPNs are accompanied by chromosomal abnormalities that lead to dysregulation of TP53. *Blood Advances*, *2*(24), 3581–3589. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024018>
 10. Lussana, F., & Rambaldi, A. (2017). Inflammation and myeloproliferative neoplasms. *Journal of Autoimmunity*, *85*, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.06.010>
 11. Hermouet, S. (2023). Mutations, inflammation and phenotype of myeloproliferative neoplasms. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1196817. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1196817>
 12. Koschmieder, S., Mughal, T. I., Hasselbalch, H. C., Barosi, G., Valent, P., Kiladjian, J. J., Jeryczynski, G., Gisslinger, H., Jutzi, J. S., Pahl, H. L., Hehlmann, R., Vannucchi, A. M., Cervantes, F., Silver, R. T., & Barbui, T. (2016). Myeloproliferative neoplasms and inflammation: Whether to target the malignant clone or the inflammatory process or both. *Leukemia*, *30*(5), 1018–1024. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.12>
 13. Gleitz, H. F. E., Benabid, A., & Schneider, R. K. (2021). Still a burning question: The interplay between inflammation and fibrosis in myeloproliferative neoplasms. *Current Opinion in Hematology*, *28*(5), 364–371. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000669>
 14. Strickland, M., Quek, L., & Psaila, B. (2022). The immune landscape in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms: Inflammation, infections and opportunities for immunotherapy. *British Journal of Haematology*, *196*(5), 1149–1158. <https://doi.org/10.1111/bjh.17850>
 15. Allegra, A., Pioggia, G., Tonacci, A., Casciaro, M., Musolino, C., & Gangemi, S. (2020). Synergic crosstalk between inflammation, oxidative stress, and genomic alterations in BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasm. *Antioxidants*, *9*(11), 1037. <https://doi.org/10.3390/antiox9111037>
 16. Koschmieder, S., & Chatain, N. (2020). Role of inflammation in the biology of myeloproliferative neoplasms. *Blood Reviews*, *42*, 100711. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100711>
 17. Mendez Luque, L. F., Blackmon, A. L., Ramanathan, G., & Fleischman, A. G. (2019). Key role of inflammation in myeloproliferative neoplasms: Instigator of disease initiation, progression, and symptoms. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *14*(3), 145–153. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00508-w>
 18. Ramanathan, G., & Fleischman, A. G. (2021). The microenvironment in myeloproliferative neoplasms. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, *35*(2), 205–216. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.11.003>
 19. Masselli, E., Pozzi, G., Gobbi, G., Merighi, S., Gessi, S., Vitale, M., & Carubbi, C. (2020). Cytokine profiling in myeloproliferative neoplasms: Overview on phenotype correlation, outcome prediction, and role of genetic variants. *Cells*, *9*(9), 2136. <https://doi.org/10.3390/cells9092136>

20. Sharifi, M. J., Xu, L., Nasiri, N., Ashja-Arvan, M., Soleimanzadeh, H., & Ganjalikhani-Hakemi, M. (2024). Immune-dysregulation harnessing in myeloid neoplasms. *Cancer Medicine*, 13(17), e70152. <https://doi.org/10.1002/cam4.70152>
21. Nasillo, V., Riva, G., Paolini, A., Forghieri, F., Roncati, L., Lusenti, B., Maccaferri, M., Messerotti, A., Pioli, V., Gilioli, A., Bettelli, F., Giusti, D., Barozzi, P., Lagreca, I., Maffei, R., Marasca, R., Potenza, L., Comoli, P., Manfredini, R., Maiorana, A., Tagliafico, E., Luppi, M., & Trenti, T. (2021). Inflammatory microenvironment and specific T cells in myeloproliferative neoplasms: Immunopathogenesis and novel immunotherapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1906. <https://doi.org/10.3390/ijms22041906>
22. Di Battista, V., Bochicchio, M. T., Giordano, G., Napolitano, M., & Lucchesi, A. (2021). Genetics and pathogenetic role of inflammasomes in Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 561. <https://doi.org/10.3390/ijms22020561>
23. Rahman, M. F., Yang, Y., Le, B. T., Dutta, A., Posyniak, J., Faughnan, P., Sayem, M. A., Aguilera, N. S., & Mohi, G. (2022). Interleukin-1 contributes to clonal expansion and progression of bone marrow fibrosis in JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm. *Nature Communications*, 13, 5347. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32928-3>
24. Schmidt, D., Endres, C., Hoefflin, R., Andrieux, G., Zwick, M., Karantzelis, N., Staehle, H. F., Vinnakota, J. M., Duquesne, S., Mozaffari Jovein, M., Pfeifer, D., Becker, H., Blazar, B. R., Zähringer, A., Duyster, J., Brummer, T., Boerries, M., Baumeister, J., Shoumariyeh, K., Li, J., Green, A. R., Heidel, F. H., Tirosh, I., Pahl, H. L., Leimkühler, N., Köhler, N., de Toledo, M. A. S., Koschmieder, S., & Zeiser, R. (2024). Oncogenic calreticulin induces immune escape by stimulating TGFβ expression and regulatory T-cell expansion in the bone marrow microenvironment. *Cancer Research*, 84(18), 2985–3003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-3553>
25. Liu, Y., & Tang, H. (2025). CXCR family and hematologic malignancies in the bone marrow microenvironment. *Biomolecules*, 15(5), 716. <https://doi.org/10.3390/biom15050716>
26. Bauer, M., Vaxevanis, C., Jaekel, N., Hackl, H., Wilfer, A., Zoellig, C., Haemmerle, M., Müller-Tidow, C., Al-Ali, H. K., Seliger, B., & Wickenhauser, C. (2025). Association of the composition of the bone marrow tumor microenvironment in BCR::ABL1-negative myeloproliferative neoplasms with IFN-γ signaling and driver mutations. *Leukemia*, 39(10), 2391–2405. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02706-3>
27. Yadav, R., Hakobyan, N., & Wang, J. C. (2023). Role of next generation immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy in Philadelphia negative classic myeloproliferative neoplasm (MPN): Review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12502. <https://doi.org/10.3390/ijms241512502>
28. Brück, O., Blom, S., Dufva, O., Turkki, R., Chheda, H., Ribeiro, A., Kovanen, P., Aittokallio, T., Koskenvesa, P., Kallioniemi, O., Porkka, K., Pellinen, T., & Mustjoki, S. (2018). Immune cell contexture in the bone marrow tumor microenvironment impacts therapy response in CML. *Leukemia*, 32(7), 1643–1656. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0175-0>
29. Fernandes de Oliveira Costa, A., Olops Marani, L., Mantello Bianco, T., Queiroz Arantes, A., Aparecida Lopes, I., Antonio Pereira-Martins, D., Carvalho Palma, L., Santos Scheucher, P., Lilian Dos Santos Schiavinato, J., Sarri Binelli, L., Araújo Silva, C., Kobayashi, S. S., Agostinho Machado-Neto, J., Magalhães Rego, E., Samuel Welner, R., & Lobo de Figueiredo-Pontes, L. (2022). Altered distribution and function of NK-cell subsets lead to impaired tumor surveillance in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms. *Frontiers in Immunology*, 13, 768592. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.768592>