



**MODUL TERAPI GEN
(IBP 641)**

**MODUL SESI KE-2
IMUNOTERAPI**

DISUSUN OLEH

Dr. Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed

Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

IMUNOTERAPI

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

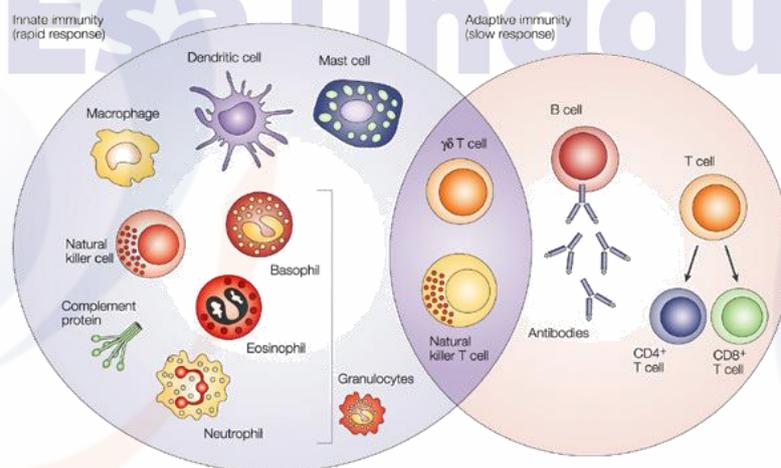
1. Mahasiswa dapat menjelaskan pengertian imunoterapi
2. Mahasiswa dapat menjelaskan metode yang digunakan dalam imunoterapi
3. Mahasiswa dapat menjelaskan manfaat imunoterapi

B. Uraian dan Contoh

1. Pengertian Imunoterapi

Tubuh kita memiliki sistem kekebalan tubuh atau sistem imun yang berperan untuk melawan agen patogen, sehingga tidak menimbulkan penyakit. Komponen-komponen yang membentuk sistem imun bermacam-macam. Beberapa sel secara langsung maupun tidak langsung menghambat infeksi agen patogen ke dalam tubuh.

Sistem imun kita bisa dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu **respon imun non spesifik (respon imun *innate*)** dan **respon imun spesifik**. Keduanya memiliki komponen dan karakteristik masing-masing. Komponen respon imun non spesifik terdiri dari sel-sel makrofag, dendritik, granulosit yang semuanya memiliki kemampuan fagositosis, suatu proses “penelanan” patogen dan degradasi patogen di dalam sel. Sedangkan respon imun spesifik terdiri dari sel-sel limfosit dan antibodi yang dapat secara spesifik menyerang patogen tertentu.



Nature Reviews | Cancer

Gambar 1. Komponen-komponen respon imun (sumber: Glanoff, 2004).

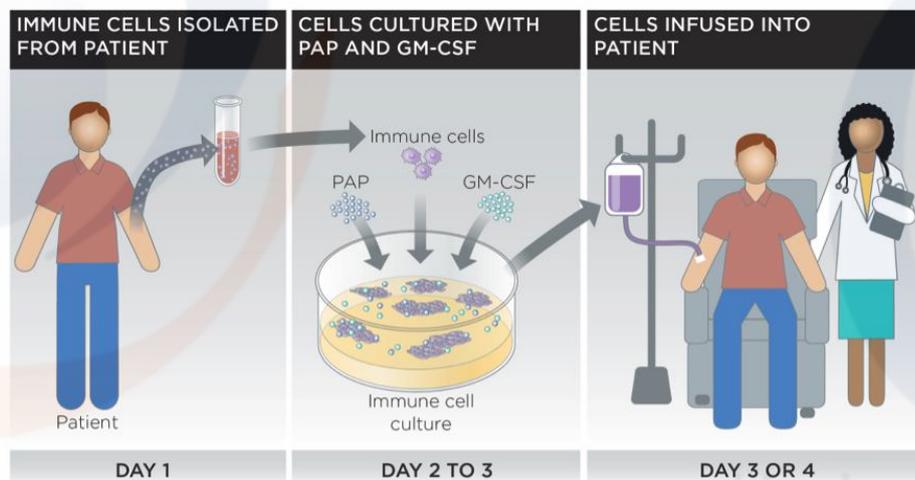
Karakteristik antara respon imun non spesifik dengan respon imun spesifik juga berbeda. Berikut adalah beberapa perbedaannya :

Tabel 1. Perbedaan karakteristik antara respon imun non spesifik dan spesifik

Karakteristik	Respon imun non spesifik	Respon imun spesifik
Ketersediaan	Telah ada sebelum terjadinya infeksi	Memerlukan waktu untuk produksi setelah infeksi
Cara kerja	Bekerja pada semua patogen	Secara spesifik ekerja pada patogen tertentu
Durasi kerja	Beberapa menit - beberapa jam	Bertahan hingga jangka waktu lama, bisa bertahun-tahun
Mekanisme memori	Tidak ada	Ada

Kemampuan respon imun untuk melawan patogen kemudian dimanfaatkan untuk proses terapi. Mengapa ada wacana penggunaan komponen respon imun untuk proses pengobatan? Hal ini didasarkan pada perkembangan proses terapi yang selalu mengedepankan keamanan pasien. Terapi menggunakan obat memiliki kelemahan diantaranya bisa bersifat toksik jika digunakan dalam jangka panjang, memiliki efek samping dan juga tidak spesifik pada sel target untuk terapi pada kanker. Hal ini dapat menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien bahkan juga dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Sehingga dicarilah suatu metode terapi yang aman bagi pasien dan juga sangat efektif untuk pengobatan. Sekarang metode ini kita kenal dengan **imunoterapi**.

Imunoterapi sendiri adalah pemanfaatan komponen-komponen sistem imun untuk melawan penyakit tertentu. Dalam hal ini, komponen-komponen sistem imun ini mengalami modifikasi di dalam laboratorium untuk meningkatkan kemampuannya melawan penyakit tertentu. Komponen-komponen respon imun yang digunakan berasal dari pasien itu sendiri, sehingga akan lebih aman jika dibandingkan dengan komponen-komponen respon imun yang berasal dari orang lain. Komponen-komponen sistem imun ini kemudian dikembalikan ke tubuh pasien sebagai bahan terapi (Gambar 2). Penggunaan imunoterapi sendiri saat ini sebagian besar baru dimanfaatkan untuk terapi penyakit kanker.



Gambar 2. Proses imunoterapi (dari kiri ke kanan): sel-sel imun diisolasi dari pasien kemudian dikultur di laboratorium dan dikembalikan lagi ke tubuh pasien (sumber: www.humanbiologylab.pbworks.com)

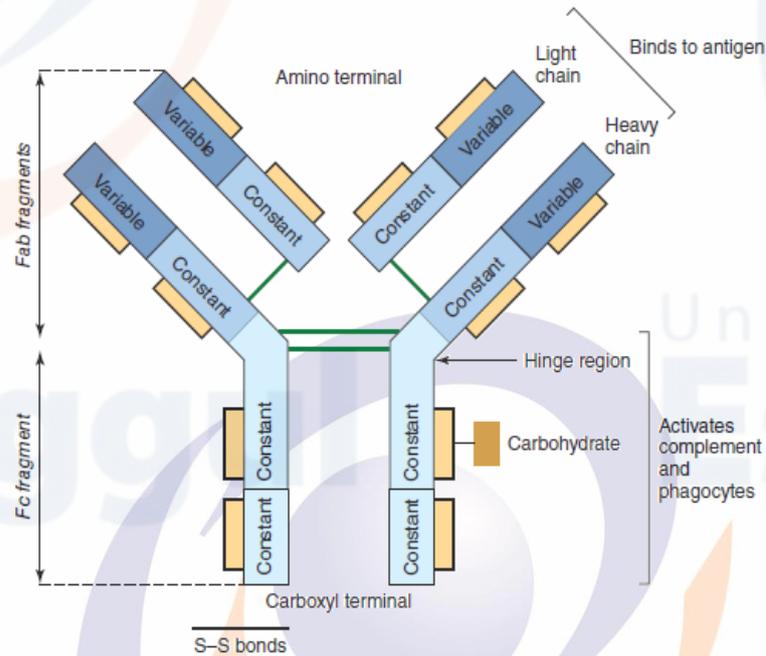
Mengapa imunoterapi ini kita bahas dalam pembelajaran mengenai terapi gen? Hal ini dikarenakan terdapat salah satu metode di dalam imunoterapi yang menggunakan prinsip terapi gen. Selain itu terdapat metode-metode lain yang akan menggambarkan kemajuan teknik terapi baru ini.

Pertanyaan yang muncul selanjutnya adalah komponen-komponen sistem imun apa saja yang dapat dimanfaatkan dalam proses imunoterapi? Ternyata hampir semua komponen sistem imun non spesifik dan spesifik dapat digunakan di dalam imunoterapi. Sehingga terdapat beberapa bentuk imunoterapi, seperti terapi dengan **antibodi monoklonal**, **terapi dengan sel limfosit T**, **terapi dengan sel dendritik** dan **terapi sitokin**. Selain itu, ditambahkan pula terapi seperti *checkpoint inhibitor*, vaksin maupun virus onkolitik.

2. Macam-macam imunoterapi

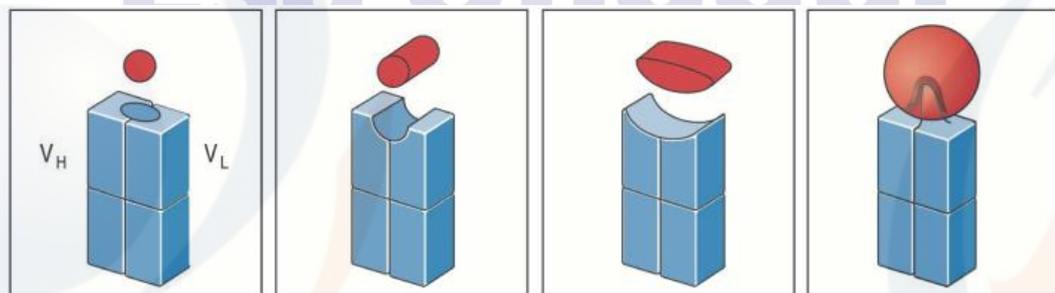
Kita akan melihat lebih detil mengenai beberapa metode imunoterapi. Pertama adalah **antibodi monoklonal**. Seperti namanya, maka terapi ini menggunakan antibodi. Pada manusia, antibodi akan diproduksi dalam jumlah yang banyak setelah terjadinya infeksi. Jika kalian masih mengingat salah satu topik pembelajaran kita dalam mata kuliah Imunologi, maka kalian mengetahui bahwa hal ini terjadi karena antibodi bekerja secara spesifik terhadap patogen tertentu.

Oleh karena itu, antibodi akan teraktivasi setelah terjadinya infeksi. Antibodi memerlukan waktu untuk mengenal patogen terlebih dahulu.



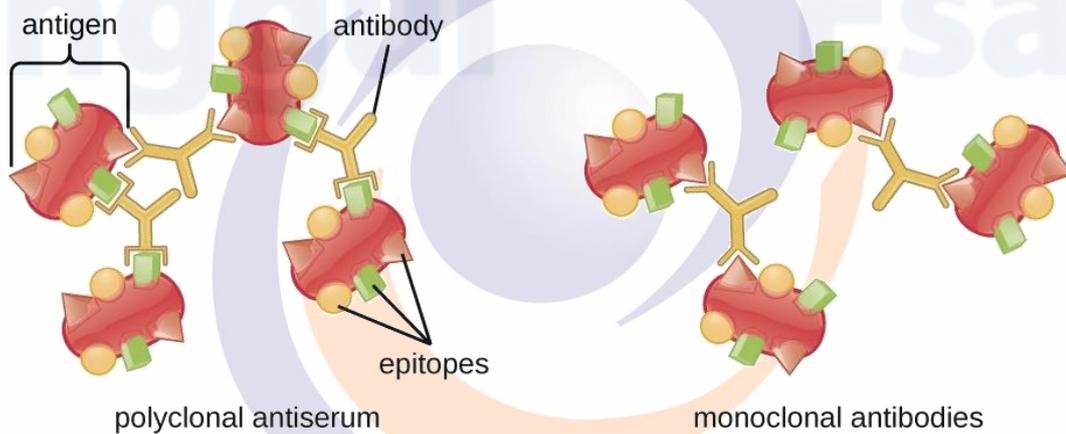
Gambar 3. Struktur antibodi (sumber:

Pada Gambar 3 di atas terlihat struktur antibodi. Pada molekul ini terdapat daerah yang mengaktifkan komplemen dan fagosit disebut dengan daerah Fc dan daerah yang berikatan dengan antigen (bagian dari patogen) yang disebut daerah Fab. Daerah Fab inilah yang bersifat spesifik terhadap patogen yang berbeda-beda.



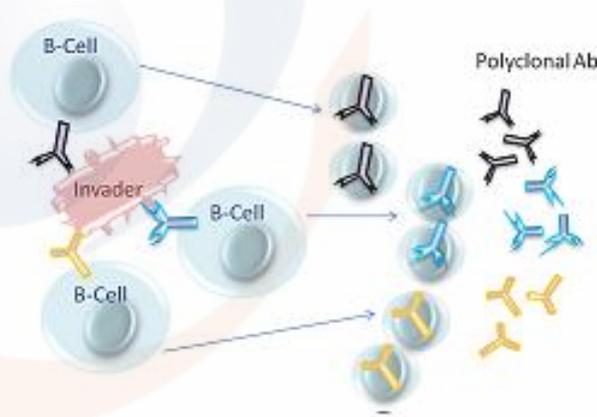
Gambar 4. Penggambaran spesifisitas antibodi pada daerah Fab terhadap jenis patogen yang berbeda-beda (sumber: Murphy, 2012).

Antibodi monoklonal adalah suatu jenis antibodi yang mengalami modifikasi di laboratorium sehingga dapat mengenali satu epitop pada patogen. Jadi antibodi monoklonal ini bersifat sangat spesifik. Hal ini sedikit berbeda dengan antibodi poliklonal yang selalu dihasilkan oleh tubuh kita. Antibodi poliklonal dapat mengenali beberapa epitop dalam patogen. Sehingga, jika dibandingkan dengan antibodi monoklonal, maka antibodi poliklonal ini kurang spesifik. Meskipun demikian, perlu diingat bahwa antibodi ini merupakan bagian dari respon imun spesifik/adaptif. Artinya seperti sudah dijelaskan di atas, maka akan bekerja pada patogen tertentu secara spesifik dibandingkan dengan bagian respon imun non spesifik.



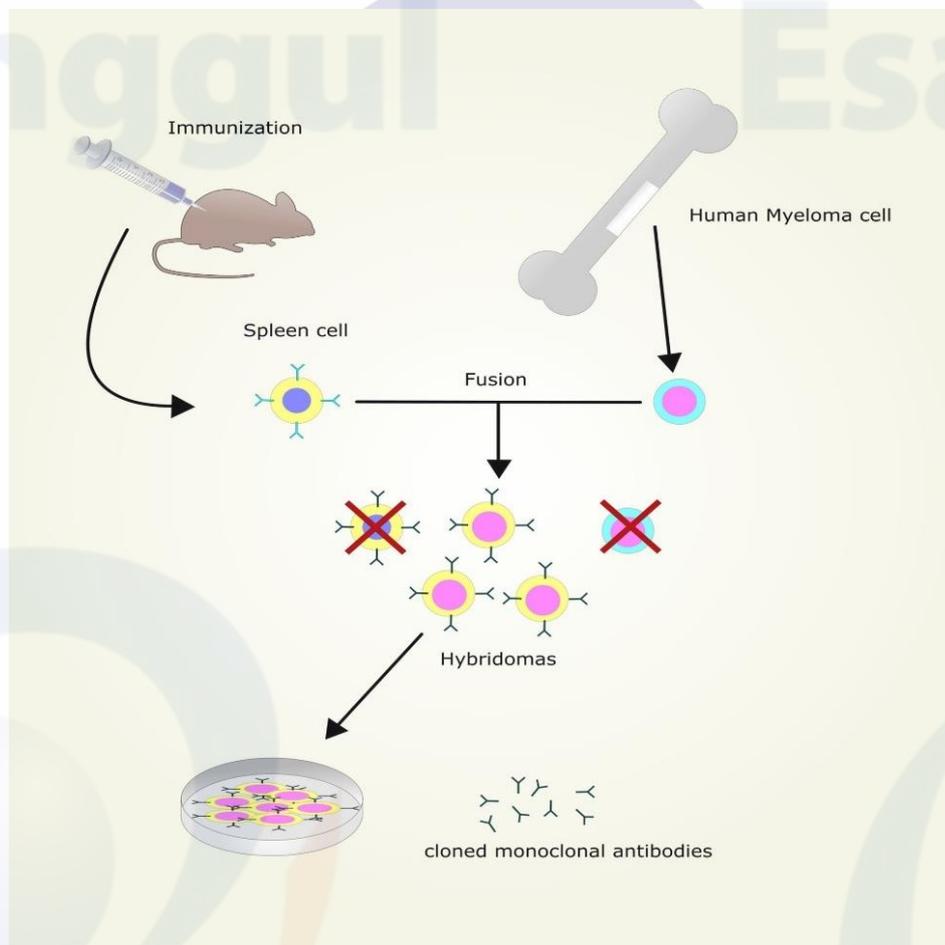
Gambar 5. Perbedaan antibodi poliklonal dan antibodi monoklonal (sumber: <https://www.creative-diagnostics.com/>).

Antibodi poliklonal dihasilkan oleh beberapa sel limfosit B. Sehingga antibodi ini dapat mengenali beberapa epitop pada patogen.



Gambar 6. Antibodi poliklonal dihasilkan dari beberapa sel limfosit B (sumber: www.study.com)

Hal ini berbeda dengan antibodi monoklonal yang dihasilkan dari satu jenis sel limfosit B sehingga epitop yang dikenalnya adalah sama. Pembuatan antibodi monoklonal dilakukan di laboratorium dengan mencampur sel limfosit B dengan sel mieloma. Jadi pada awalnya hewan coba seperti tikus diinjeksikan dengan antigen beberapa kali sehingga menghasilkan antibodi. Kemudian sel-sel limfosit B dari tikus ini kemudian diambil dari organ limpa. Setelah itu dilakukan fusi (pencampuran) antara sel-sel limfosit B dengan sel-sel mieloma (sel-sel abnormal pada sel-sel plasma). Hasil dari fusi ini berupa sel-sel hibridoma yang kemudian dikultur di laboratorium untuk menghasilkan antibodi monoklonal (Gambar 7).

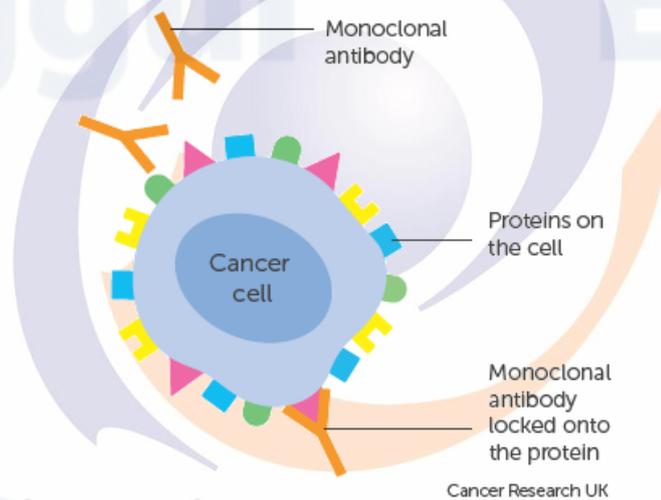


Gambar 7. Proses pembuatan antibodi monoklonal (sumber: <https://www.creative-diagnostics.com/>).

Teknologi pembuatan antibodi monoklonal ini ditemukan oleh dua peneliti yaitu George Kohler dan Cesar Milstein pada tahun 1975. Dikarenakan penemuan

ini maka kedua peneliti ini dianugerahi Nobel pada bidang Fisiologi atau Kedokteran pada tahun 1984.

Kembali lagi pada terapi menggunakan antibodi monoklonal. Saat ini penggunaan antibodi monoklonal untuk terapi banyak diterapkan untuk pengobatan penyakit kanker. Antibodi ini dapat mengenali epitop sel kanker atau menghambat protein yang diperlukan dalam pertumbuhan sel kanker sehingga dapat menekan pembelahan sel kanker. Saat ini telah tersedia terapi antibodi monoklonal yang secara luas digunakan seperti Alezumab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab. Perhatikan cara penulisan antibodi monoklonal tersebut. Semuanya berakhiran **-mab**. Ini menandakan bahwa obat tersebut merupakan antibodi monoklonal (*monoclonal antibody, mab*).

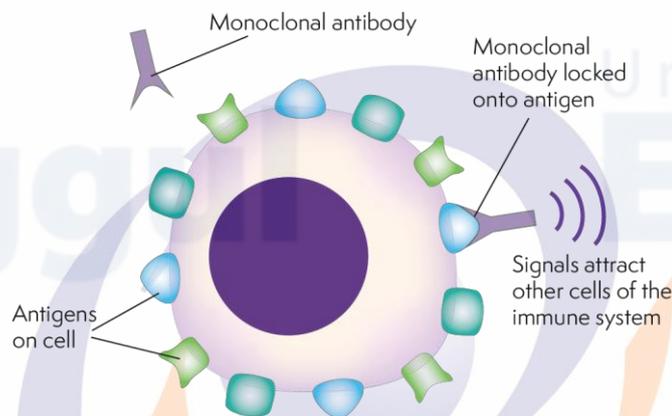


Gambar 8. Gambaran antibodi monoklonal dapat mengenali epitop permukaan sel kanker.

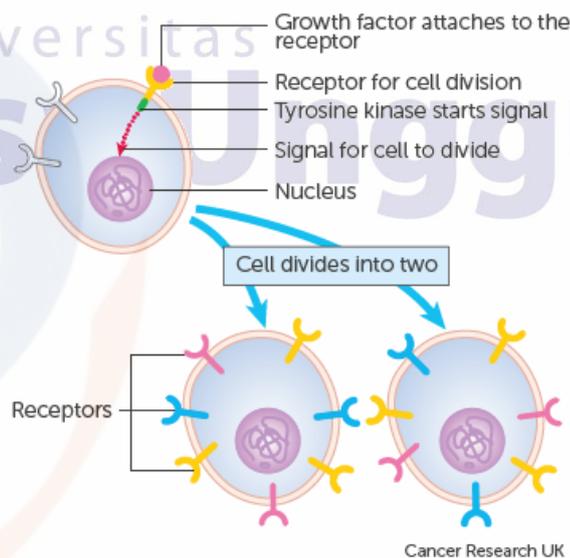
Lalu bagaimana mekanisme antibodi monoklonal dapat mematikan sel-sel kanker? **Pertama**, adalah mekanisme pengenalan antibodi monoklonal terhadap epitop sel kanker. Ketika antibodi ini berikatan dengan epitop sel kanker, antibodi akan mengeluarkan sinyal ke sel-sel sistem imun, sehingga sel-sel ini akan menuju ke sel kanker. Setelah itu sel-sel imun akan merusak sel kanker sehingga sel kanker akan mati (Gambar 9). Untuk lebih lengkapnya kalian bisa melihat video 1 mengenai cara kerja antibodi monoklonal melawan kanker.

Kedua adalah mekanisme penghambatan pembelahan sel. Proses pembelahan sel adalah dimulai dengan adanya protein sinyal pembelahan yang

berikatan dengan reseptor pada sel. Jika ada pengikatan ini, maka proses pembelahan akan terjadi sehingga satu sel membelah menjadi 2, 2 menjadi 4, dan seterusnya (Gambar 10). Pembelahan sel akan terjadi secara mesar-besaran pada sel kanker, cenderung tidak dapat dikendalikan. Antibodi monoklonal akan bekerja dengan **menghambat pengikatan protein sinyal dengan reseptor** di sel, sehingga proses pembelahan sel kanker dapat dihambat. Untuk lebih jelasnya kalian dapat melihat video 1.

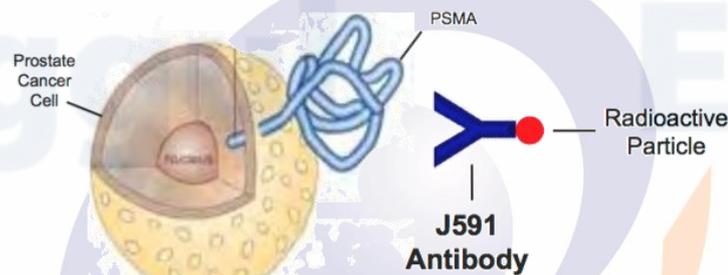


Gambar 9. Cara kerja antibodi monoklonal melawan sel-sel kanker dengan mengenali epitop pada sel kemudian memberikan sinyal kepada sel-sel imun untuk melawan sel kanker (sumber: <https://lymphoma-action.org.uk/>).



Gambar 10. Protein sinyal dari luar sel akan berikatan dengan reseptor sel sehingga proses pembelahan sel akan terjadi

Ketiga adalah mekanisme penghambatan pembelahan sel dengan antibodi monoklonal dan melibatkan bahan radioaktif. Bagaimana caranya? Pada mekanisme ini, antibodi yang digunakan akan membawa serta/berlabel radioaktif (Gambar 11). Setelah itu akan terjadi **pemancaran radiasi dengan dosis tinggi yang dapat membunuh sel kanker**. Kelemahan metode ini adalah sinar radiasi juga dapat membunuh sel-sel sehat di sekitar sel kanker. Sehingga, pasien memerlukan terapi tambahan untuk mengatasi banyaknya kerusakan sel sehat termasuk sel-sel imun. Untuk lebih jelasnya, kalian dapat melihat video 1.

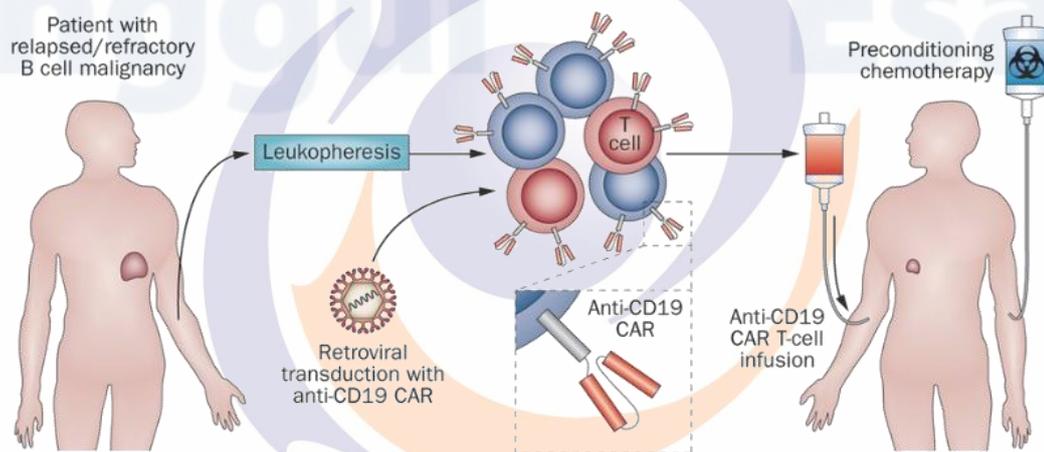


Gambar 11. Antibodi monoklonal berlabel radioaktif akan berikatan dengan reseptor sel (PSMA) (sumber: [www. weillcornellgucancer.org](http://www.weillcornellgucancer.org))

Selain dengan antibodi monoklonal, imunoterapi juga bisa dilakukan dengan **limfosit T**. Terapi jenis inilah yang sering dihubungkan dengan terapi gen. Terapi ini dikenal dengan nama *CAR-T Therapy*. Pada terapi ini, limfosit T dari pasien akan diambil dan kemudian akan dimodifikasi di laboratorium. Modifikasi ini bertujuan untuk menghasilkan limfosit T yang dapat mengenali reseptor pada sel kanker. Karena proses modifikasi ini sel limfosit T yang digunakan dinamakan sebagai *Chimeric Antigen Receptor (CAR)* yang terinspirasi oleh makhluk kimera dalam mitos Yunani. Setelah itu, sel-sel limfosit T akan dikembalikan ke tubuh pasien (Gambar 12).

Beberapa penelitian mengenai terapi CAR-T ini banyak dilakukan untuk pengobatan kanker. Dimulai dari penelitian kemudian dilanjutkan dengan uji klinis pada pasien, terdapat suatu pendekatan CAR yang memberikan hasil menggembirakan untuk terapi kanker.

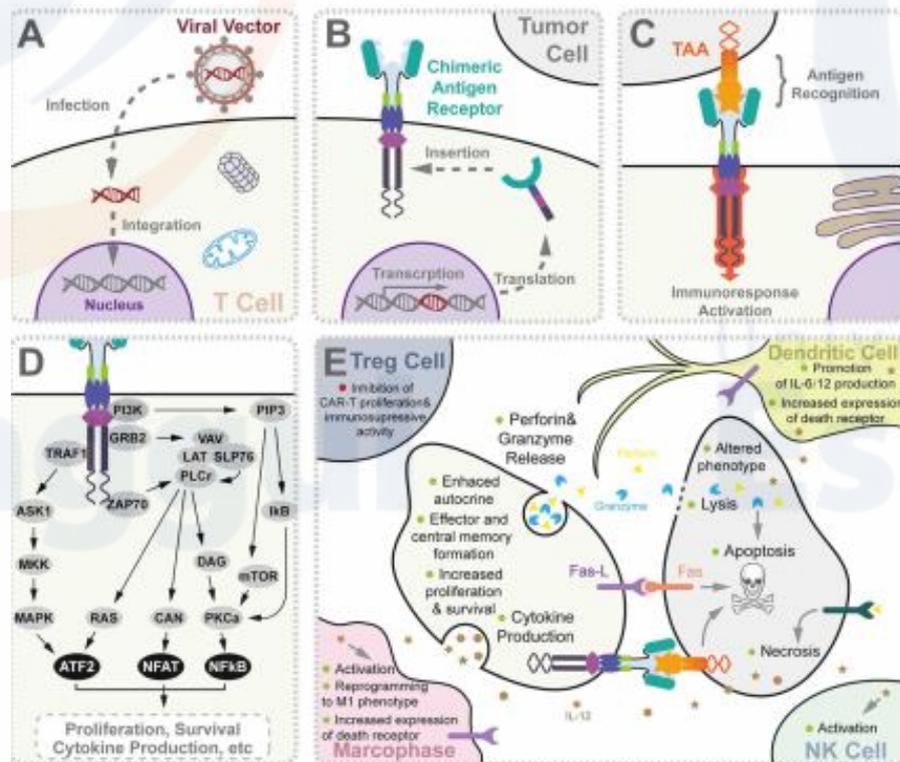
Saat ini metode CAR yang memperlihatkan hasil menggembarakan adalah terapi CAR-T yang menargetkan pada CD19 yang disebut dengan terapi anti-CD19 CAR-T. Sel-sel T akan mengalami modifikasi di laboratorium sehingga akan mengekspresikan molekul anti-CD19 di permukaan selnya. Molekul CD19 sendiri banyak terdapat pada sel-sel limfosit pada fase-fase awal pembentukan dan juga pada proses maturasi. Tetapi molekul ini tidak terdapat pada sel-sel plasma (sel limfosit B yang memproduksi antibodi). Selain di sel-sel limfosit B, molekul CD19 juga diekspresikan pada sel-sel B kanker yang terdapat pada sumsum tulang (seperti *B-cell acute Lymphoblastic leukemia*, ALL) dan pada organ-organ limfoid sekunder (seperti *chronic lymphocytic lymphoma*) (Maus and June, 2016).



Gambar 12. Proses CAR-T Therapy dengan anti-CD19 (sumber: www.Labiotech.eu).

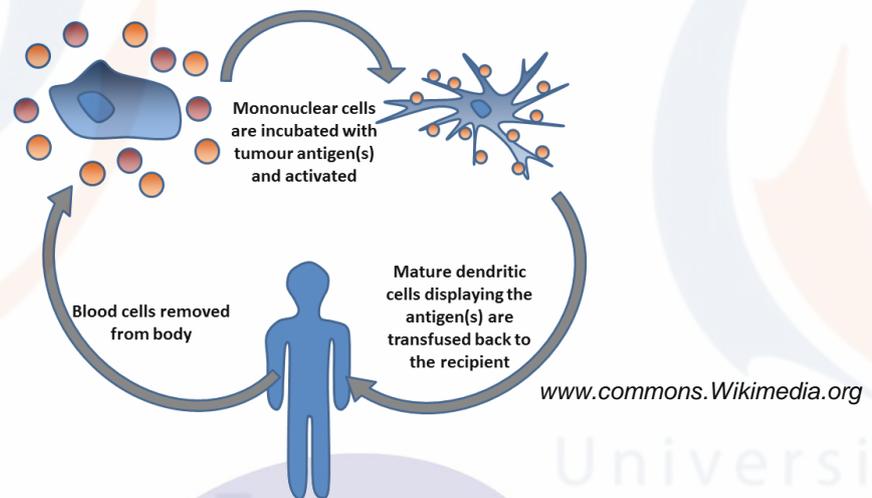
Proses rekayasa genetika yang dilakukan pada terapi *CAR T* dilakukan dengan memasukkan gen CAR ke dalam sel limfosit T dengan vektor virus kemudian dengan proses transkripsi dan translasi gen CAR ini akan diekspresikan pada permukaan sel limfosit T. Ketika sel limfosit ini dapat mengenali sel kanker, maka respon imun dari sel limfosit T dan juga produksi beberapa sitokin yang berperan dalam kematian sel terinfeksi juga meningkat. Sehingga dapat membunuh sel kanker. Saat ini terapi CAR T memberikan hasil yang menjanjikan pada terapi terhadap ALL (*B-cell acute Lymphoblastic leukemia*), bahkan terapi ini telah mendapatkan persetujuan dari US Food and Drug Administration untuk digunakan

untuk pengobatan penyakit ini. Namun, pada berbagai jenis kanker yang lain, jenis terapi ini masih dalam taraf uji coba.



Gambar 13. Vektor virus dengan gen CAR dimasukkan ke dalam sel T (A), kemudian dengan proses transkripsi dan translasi, protein CAR akan diekspresikan pada permukaan sel (B), sehingga dapat mengenali penanda yang ada pada sel kanker (C), respon imun kemudian akan terstimulasi dengan adanya aktivasi beberapa faktor (D), yang kemudian menghasilkan aktivasi sel T, produksi sitokin untuk membunuh sel kanker (E) (sumber: Li et al, 2018).

Imunoterapi juga bisa dilakukan dengan sel dendritik, yang merupakan salah satu komponen sistem imun non spesifik. Terdapat dua cara imunoterapi dengan sel dendritik. Metodenya hampir sama dengan yang menggunakan sel limfosit T. Sel-sel dendritik pasien diambil kemudian dilakukan stimulasi di laboratorium sehingga sel-sel dendritik ini dapat mempresentasikan protein sel kanker kepada sel limfosit T (Gambar 14).



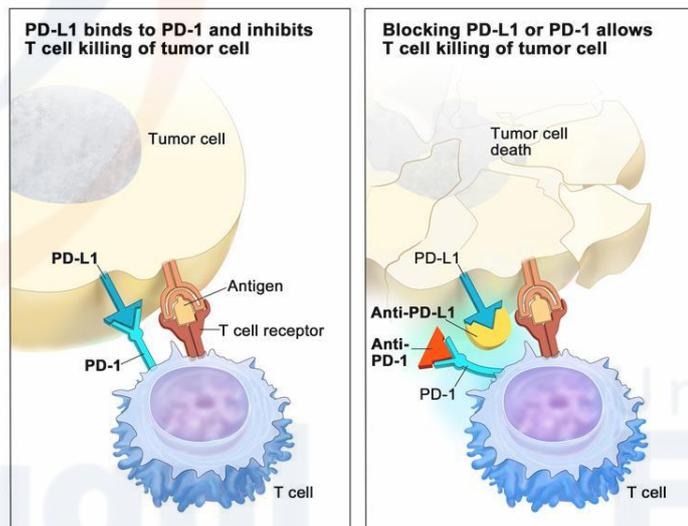
Gambar 14. Proses imunoterapi dengan sel dendritik (sumber: www.commos.Wikimedia.org).

Cara kedua yang digunakan adalah dengan memasukkan protein sel kanker (vaksinasi) ke dalam tubuh pasien. Tujuan dari vaksinasi ini adalah untuk menstimulasi sel dendritik sehingga dapat mengenali protein sel kanker dan mempresentasikannya ke sel limfosit T. Saat ini imunoterapi menggunakan sel dendritik telah disetujui untuk pengobatan penyakit kanker prostat.

Selain sel-sel imun, komponen sistem imun lain yang dapat digunakan dalam imunoterapi adalah sitokin. Sitokin adalah protein yang dihasilkan oleh sel-sel tubuh dan berguna untuk sel-sel itu sendiri ataupun sel-sel lain. Pada sistem imun, sitokin ini dapat membantu aktivasi, perbanyakkan sel imun dan pergerakan sel-sel imun ke tempat infeksi. Oleh karena cara kerjanya itulah, maka sitokin juga berpotensi untuk dijadikan sebagai imunoterapi. Sitokin yang sering digunakan untuk imunoterapi adalah **interferon** dan **interleukin**. Interferon alfa ($IFN\alpha$) sering digunakan pada terapi Kaposi's Sarcoma dan melanoma. Sedangkan Interleukin 2 (IL-2) sering digunakan dalam terapi melanoma dan kanker ginjal. Mekanisme sitokin dalam pengobatan kanker adalah dengan memperlambat pertumbuhan sel kanker, menstimulasi sel-sel imun untuk melawan sel kanker dan menstimulasi sel kanker untuk menghasilkan protein yang dapat dikenali oleh sistem imun.

Metode imunoterapi berikutnya adalah dengan menggunakan **checkpoint inhibitor**. Pada metode ini yang dilakukan penghambatan protein *checkpoint*.

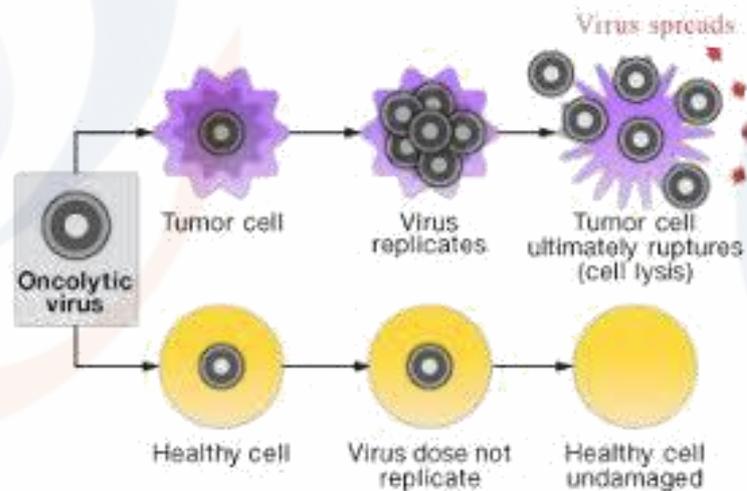
Protein ini berfungsi menghambat kemampuan sel-sel imun dalam mengenali sel kanker (Gambar 15).



Gambar 15. Protein checkpoint menghambat kemampuan sel limfosit T untuk membunuh sel kanker (**kiri**); apabila terdapat anti-PD-1 atau anti-PD-1 maka sel limfosit T kembali dapat mengenali sel kanker dan membunuhnya (**kanan**).

Contoh protein checkpoint adalah CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4*), PD-1 (*Programmed cell death protein 1*) dan PDL-1 (*Programmed cell death ligand 1*). Protein checkpoint PD-1 dan PDL-1 contohnya, dapat menghambat sel limfosit T untuk membunuh sel kanker. Oleh karena itu, untuk menghambatnya diperlukan anti-PD-1 atau anti PDL-1 (Gambar 7). Setelah diberikan anti-PD-1 atau anti-PDL-1 diharapkan sel-sel limfosit T dapat mematikan sel kanker.

Metode imunoterapi berikutnya adalah dengan virus onkolitik. Sesuai namanya, terapi ini menggunakan virus untuk dapat menghancurkan sel-sel kanker. Sifat virus yang infeksius dimanfaatkan untuk dapat masuk ke dalam sel-sel kanker. Hasil dari infeksi ini adalah rusaknya sel-sel kanker (onkolisis). Tentu saja mekanisme onkolisis ini diharapkan dapat terus menerus terjadi, sehingga proses penyembuhan dapat terjadi. Oleh karena itu proses onkolisis diharapkan juga dapat memicu respon imun sehingga akan banyak sel-sel kanker yang dapat dibunuh (Gambar 16).



Gambar 16. Mekanisme terapi dengan virus onkolitik.

Dalam prakteknya terapi dengan virus onkolitik ini harus memperhatikan faktor keamanannya sehingga virus tidak menginfeksi sel yang sehat dan merusaknya. Selain itu diperlukan kemampuan virus untuk mengenali protein sel kanker.

Terapi vaksin juga diterapkan dalam imunoterapi. Pada proses vaksinasi, protein atau DNA kanker dimasukkan ke dalam tubuh penderita, sehingga dapat menstimulasi sel-sel imun untuk menyerang sel-sel kanker. Termasuk di dalam metode ini adalah vaksin DNA, vaksin protein, vaksin sel kanker, vaksin sel dendritik dan vaksin isiotipe untuk membentuk antibodi melawan sel-sel kanker.

C. Latihan

- a. Apa yang dimaksud dengan imunoterapi?
- b. Apa peran sel limfosit T terhadap sel kanker?
- c. Bagaimana metode pembentukan CAR-T?
- d. Menggunakan metode apakah cara memasukkan gen CAR ke dalam sel limfosit T?
- e. Apa peran sel dendritik untuk melawan kanker?

D. Kunci Jawaban

- a. Imunoterapi adalah metode terapi yang memanfaatkan komponen-komponen sistem imun untuk melawan penyakit.
- b. Sel limfosit T bekerja dengan cara mematikan sel-sel kanker.
- c. Gen CAR akan dimasukkan ke dalam sel limfosit T sehingga nanti dapat diekspresikan pada permukaan sel.
- d. Menggunakan vektor virus seperti vektor retrovirus.
- e. Sel dendritik akan mengenali protein sel kanker, dan mempresentasikannya ke sel limfosit T.

E. Daftar Pustaka

1. <https://medlineplus.gov/genesandgenetherapy.html>
2. <https://www.genome.gov/27532724/>
3. Gene Therapy -Developments and Future Perspectives (2001), Prof. Chunsheng Kang (Ed.), ISBN: 978-953-307-617-1, InTech.
4. Maus, M.V and C.H June. 2016. Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. *Clin. Cancer Res.* 22(8): 1875-1884.
5. Li, J et al. 2018. Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Immunotherapy for Solid Tumors: Lesson learned and Strategies for Moving Forward. *Journal of Hematology & Oncology.* 11: 22
6. Li, D et al. 2019. Genetically Engineered T Cell for Cancer Immunotherapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 4: 35.