



**MODUL IMUNOLOGI
(IBL 341)**

**MODUL SESI 13
RESPON IMUN TERHADAP TRANSPLANTASI DAN TUMOR**

DISUSUN OLEH

Dr. HENNY SARASWATI, S.Si, M.Biomed

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

RESPON IMUN TERHADAP TRANSPLANTASI DAN TUMOR

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan mekanisme respon imun pada proses transplantasi dan terhadap tumor.

B. Uraian dan Contoh

Pada pertemuan-pertemuan yang lalu, kita telah membahas mengenai fungsi respon imun yang dapat melindungi kita dari serangan patogen seperti bakteri, virus dan lain-lain, yang berasal dari lingkungan. Respon imun yang bekerja pada patogen-patogen ini berupa respon imun *innate* dan respon imun spesifik. Nah, pada pertemuan kali ini kita akan membahas mengenai respon imun terhadap agen yang bukan merupakan patogen, contohnya pada proses transplantasi dan tumor. Bagaimana respon imun pada keduanya? Apakah sama dengan respon imun terhadap patogen? Mari kita pelajari bersama.

1. Respon imun terhadap transplantasi.

Sebelumnya, mari kita mengenal transplantasi, apakah transplantasi itu? **Tranplantasi** adalah proses memindahkan sel, jaringan maupun organ dari satu individu (**donor**) ke penerima (**resipien**). Meskipun demikian, nanti kita akan melihat bahwa transplantasi bisa terjadi pada individu yang sama. Transplantasi bisa dilakukan pada jaringan kulit, organ jantung, hati, paru, kornea mata dan sumsum tulang. Bahkan saat ini juga terdapat praktik transplantasi rahim dari pendonor kepada resipien yang mengalami kelainan pada rahimnya sehingga mendapatkan kesulitan dalam mendapatkan keturunan. Proses transplantasi rahim ini bertujuan agar resipien bisa mengandung dan mendapatkan keturunan. Seperti yang terlihat pada Gambar 1. Di sini, seorang ibu bernama Malin Stenberg memiliki penyakit yang dinamakan sindrom MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser), yang merupakan penyakit genetik menyebabkannya tidak memiliki

rahim. Ketika akhirnya menikah, Stenberg ingin mendapatkan keturunan biologis sehingga mengikuti program transplantasi rahim di Universitas Gothenburg. Pendonor rahim Stenberg adalah teman dekat yang berusia 61 tahun. Singkat cerita, Stenberg dapat hamil dan kemudian melahirkan anak yang sehat bernama Vincent. Ternyata Stenberg merupakan wanita yang memiliki anak dari proses tranplantasi rahim di dunia.

My magical boy, by first woman to have a child after a womb transplant: Mother tells of her 'total happiness' after her son's birth and how she wants her story to give hope to others

- Malin Stenberg was only 15 when told she had been born without a womb
- Her friend donated one as part of programme at Gothenburg University
- She has now spoken about the magic of being a mother to her son Vincent

By FIONA MACRAE SCIENCE EDITOR FOR THE DAILY MAIL

PUBLISHED: 21:35 GMT, 12 June 2016 | UPDATED: 08:03 GMT, 13 June 2016



Malin Stenberg was only 15 when she was told she had been born without a womb and so would never carry a child of her own.

But now she has spoken of the magic of motherhood after becoming the world's first woman to have a baby with a womb transplant.

Miss Stenberg, 38, said she wanted to tell her story to give hope to others in the same situation.

'If you wish for a family and you are unable to have one naturally, for whatever reason, it is so sad,' she said.



World first: Vincent and his history-making mother Malin Stenberg at their home in Sweden

Gambar 1. Malin Stenberg dan putranya Vincent yang dilahirkan dari proses transplantasi rahim (sumber: www.dailymail.co.uk).

Mengapa dilakukan proses transplantasi?

Terdapat alasan mengapa proses transplantasi dilakukan. Transplantasi dilakukan karena adanya kegagalan fungsi atau kerusakan organ, jaringan atau sel tertentu pada penerima transplan seperti karena penyakit atau kecelakaan.

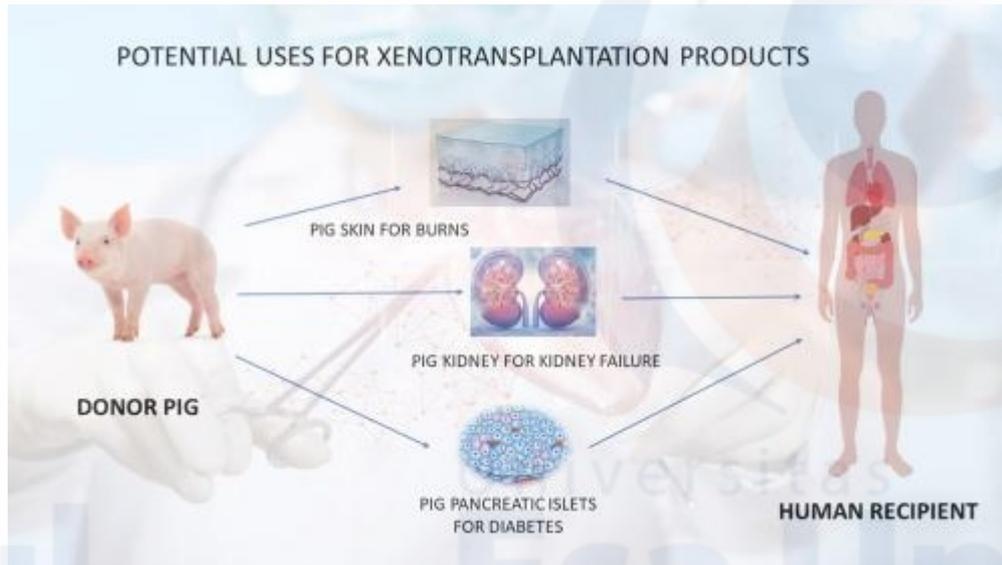
Sehingga diharapkan transplantasi ini dilakukan untuk dapat memperbaiki kualitas hidup penerima transplan.

Apa saja jenis-jenis transplantasi?

Meskipun secara umum kita mengenal transplantasi dilakukan dari satu individu ke individu lain, namun ternyata transplantasi bisa dilakukan pada individu yang sama atau bahkan yang berbeda spesies. Jenis-jenis transplantasi adalah :

- a. **Autograft**, yaitu transplantasi jaringan pada individu yang sama, misalnya transplantasi jaringan kulit yang sehat ke kulit lain yang mengalami luka bakar. Praktik ini disebut dengan *skin graft*.
- b. **Singenik**, yaitu transplantasi organ/jaringan dari satu individu ke individu lain yang memiliki gen identik, semisal transplantasi sumsum tulang pada individu kebar identik.
- c. **Allograft**, adalah transplantasi organ/jaringan dari satu individu ke individu lain dalam satu spesies. Inilah bentuk transplantasi yang sering kita kenal dan dengar. Contoh allograft adalah transplantasi ginjal, kornea, paru-paru dan lain-lain.
- d. **Xenograft**, adalah transplantasi organ/jaringan antar individu yang berbeda spesies, contohnya adalah transplantasi organ dari hewan ke manusia. Beberapa penelitian dan percobaan telah dilakukan pada babi dan baboon (salah satu jenis kera) yang diketahui memiliki risiko penolakan paling minimal dibandingkan hewan lain. Namun, secara luas praktik xenograft ini belum dilakukan. Hal ini disebabkan karena beberapa hal yang masih menjadi perdebatan, seperti masalah etika dan juga adanya potensi penularan penyakit dari hewan ke manusia dan menyebabkan masalah di kesehatan masyarakat.

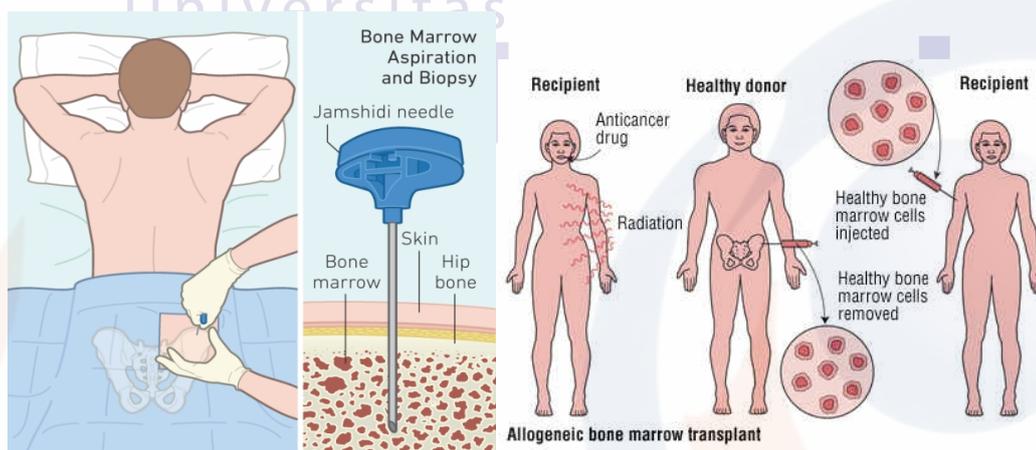
Selain organ dan jaringan kita juga akan sedikit membahas mengenai transplantasi sumsum tulang. Dimana hal ini bukan transplantasi organ atau jaringan namun sangat penting bagi penerimanya. Lalu apa dan bagaimana sebenarnya transplantasi sumsum tulang tersebut? Mari kita lihat.



Gambar 2. Babi merupakan salah satu hewan yang diketahui berpotensi untuk digunakan dalam proses xenograft/xenotransplantation (sumber: www.fda.gov).

Transplantasi Sumsum Tulang.

Transplantasi sumsum tulang merupakan transplantasi sel-sel punca yang berasal dari sumsum tulang pendonor kepada resipien. Transplantasi jenis ini dilakukan untuk menggantikan sel-sel punca resipien yang rusak karena proses kemoterapi penyakit kanker, terapi kelainan pembentukan sel darah merah (leukemia) ataupun pengobatan penyakit-penyakit genetik.



Gambar 3. Sumsum tulang dari pendonor diambil dari tulang-tulang besar seperti tulang panggul dengan alat khusus (kiri), sumsum tulang kemudian diberikan kepada resipien (kanan) (sumber gambar kanan: www.drugs.com).

Sebelum dilakukannya prosedur transplantasi sumsum tulang, resipien harus menjalani proses kemoterapi atau radiasi yang fungsinya untuk mengurangi sel-sel puncanya dan memberikan ruang bagi sel-sel punca baru. Pada tahapan ini, respon imun resipien sangatlah lemah, karena sel-sel punca yang berperan untuk menghasilkan komponen-komponen respon imun dimatikan. Sehingga resipien ini harus dijaga supaya tidak mengalami infeksi.

Bagaimana respon imun pada proses transplantasi?

Proses transplantasi memerlukan perhatian khusus karena adanya respon imun pada donor maupun resipien. Terdapat molekul-molekul pada jaringan transplan yang akan dikenali oleh respon imun dari resipien. Jika transplantasinya berupa **allograft**, maka molekul ini disebut dengan **alloantigen**. Namun, jika transplantasinya berupa **xenograft**, maka molekulnya disebut dengan **xenoantigen**.

Sebaliknya, terdapat sistem imun pada resipien yang mengenali alloantigen atau xenoantigen yang disebut dengan **alloreaktif** (jika proses transplantasinya berupa allograft) dan **xenoreaktif** (jika proses transplantasinya berupa xenograft).

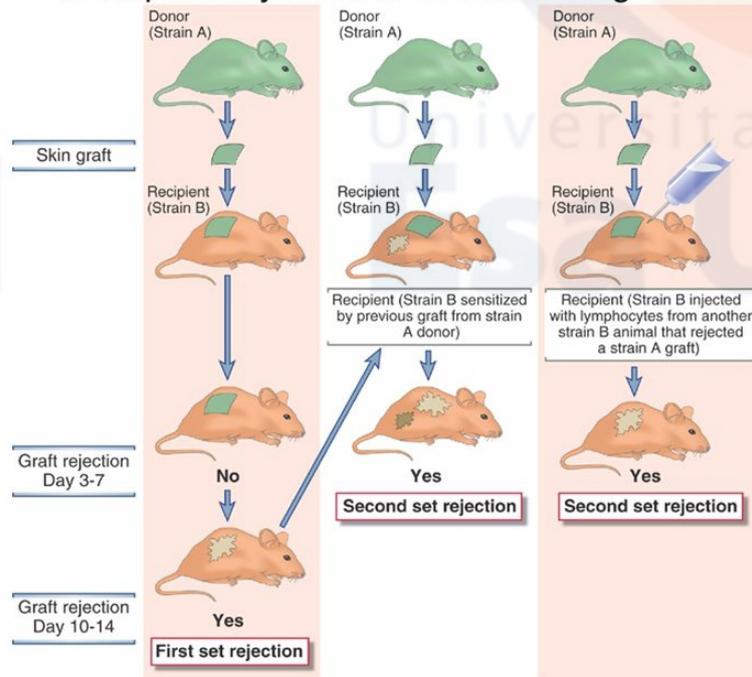
Beberapa penelitian dilakukan untuk membuktikan bahwa proses penolakan jaringan transplan merupakan bagian dari respon imun. Perhatikan gambar 4. Pada gambar tersebut terlihat ada 2 galur tikus yang digunakan dalam penelitian, yaitu galur A dan galur B. Tikus galur A merupakan tikus donor yang diambil kulitnya untuk diberikan kepada tikus galur B sebagai resipien. Pada hari ke-3 hingga 7, reaksi penolakan jaringan transplan belum terjadi. Namun, pada hari ke-10 hingga 14, mulai nampak reaksi penolakan (rejection) pada tikus galur B. Ini merupakan reaksi penolakan pertama.

Tikus galur B yang sama kemudian ditranplantasikan lagi dengan jaringan kulit dari tikus galur A. Karena pernah mengalami transplantasi yang sama, maka terjadi reaksi penolakan terhadap transplantasi yang kedua ini. Bahkan waktunya lebih cepat, yaitu pada hari ke 3-7.

Percobaan dilanjutkan dengan menggunakan tikus galur B yang baru dan diberi limfosit dari tikus galur B yang mengalami reaksi penolakan

sebelumnya. Tikus ini kemudian mengalami transplantasi jaringan kulit dari tikus galur A. Ternyata proses penolakan transplantasi terjadi waktunya sama dengan tikus galur B yang mengalami reaksi penolakan kedua, yaitu 3-7 hari. Hal ini membuktikan bahwa respon imun merupakan komponen yang bertanggung jawab dalam reaksi penolakan jaringan transplan.

Transplant rejection is an immunological reaction.



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



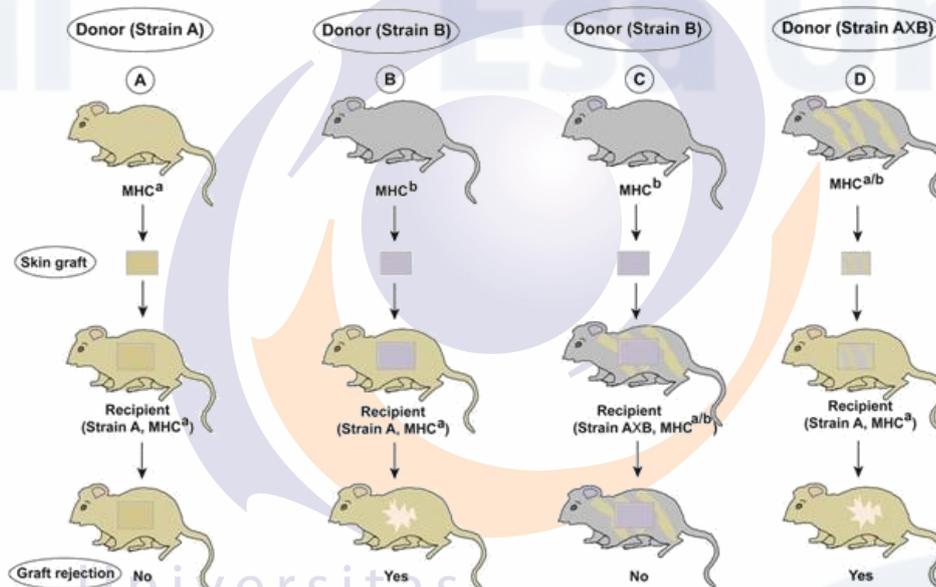
Gambar 4. Proses penolakan jaringan transplan merupakan respon dari sistem imun.

Penelitian yang lain juga menemukan bahwa gen yang berperan dalam sistem imun dan mengenali protein dari transplan diturunkan dari kedua orang tua. Perhatikan gambar 5 berikut. Ketika ada tikus galur A (dengan MHC^a) mendonorkan kulitnya pada tikus dengan galur yang sama, ternyata tidak terjadi penolakan.

Ketika dilakukan transplantasi jaringan kulit dari tikus galur B (dengan MHC^b) ke tikus galur A, ternyata terjadi penolakan. Ketika hal yang sama diberikan pada tikus hasil perkawinan antara tikus galur A dan B (dengan $MHC^{a/b}$). Pada kejadian ini pada tikus galur AxB terdapat gen-gen MHC yang diturunkan kepada orang tua, yaitu dari galur A dan galur B, sehingga ketika dipaparkan

dengan jaringan transplan yang memiliki MHC^b maka respon imun tikus galur AxB mengenalinya sebagai protein sendiri (*self-protein*) sehingga tidak mengalami penolakan.

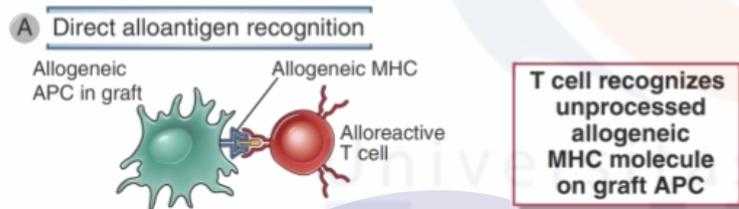
Namun, hal berbeda ketika pendonor berupa tikus galur AxB yang mendonorkan jaringan kulitnya pada tikus galur A. Disini, respon imun tikus galur A mengenali MHC^{a/b} dari tikus galur AxB sebagai protein yang asing sehingga terjadi reaksi penolakan. Dari percobaan ini dapat dibuktikan bahwa gen-gen yang berperan dalam respon imun merupakan gen yang diturunkan dari kedua orang tua dan dapat mengenali molekul MHC dari pendonor.



Gambar 5. Percobaan pada berbagai galur tikus dan proses transplantasi kulit yang membuktikan bahwa terdapat gen-gen yang diturunkan dari kedua orang tua dan berperan dalam proses penolakan jaringan transplan.

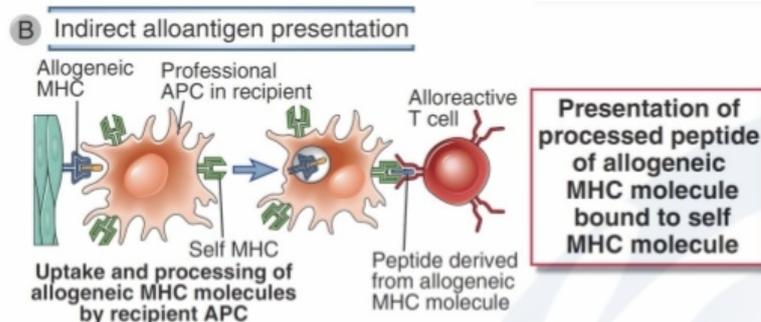
Dari beberapa penelitian diketahui kemudian bahwa alloreaksi atau xenoreaksi akan banyak bereaksi dengan molekul MHC dari jaringan transplan. Sehingga bisa kita sebut, bahwa **molekul MHC merupakan alloantigen yang berperan dalam proses penolakan jaringan transplan**. Nah, komponen respon imun apakah yang mengenali MHC ini? Ternyata adalah **antibodi dan sel limfosit T**. Jadi alloreaksi atau xenoreaksi yang berperan dalam proses penolakan adalah antibodi dan sel limfosit T.

Pengenalan alloantigen oleh alloreaksi bisa terjadi **secara langsung (direct)** maupun **tidak langsung (indirect)**. Perhatikan gambar 6. Gambar tersebut menggambarkan proses pengenalan alloantigen secara **langsung**. Pada cara ini, sel limfosit T dari resipien dapat secara langsung mengenali molekul MHC donor yang terdapat pada sel-sel APC jaringan transplan.



Gambar 6. Sel-sel limfosit T pada resipien dapat mengenali secara langsung molekul MHC yang terdapat pada sel-sel APC jaringan transplan (sumber: Abbas et al, 2014).

Sebaliknya, pengenalan MHC ini bisa juga terjadi secara tidak langsung. Pada proses ini, molekul MHC pada jaringan transplan dikenali oleh sel-sel APC dari **resipien**, kemudian molekul ini diproses dan kemudian dipresentasikan ke sel limfosit T (Gambar 7).



Abbas AK, et al. Cellular and molecular immunology Ed 8th

Gambar 7. Mekanisme pengenalan MHC oleh alloreaksi yang terjadi secara tidak langsung.

Untuk menghindari proses penolakan pada transplantasi, maka sebelum dilakukan transplantasi perlu dilakukan uji untuk mengetahui apakah ada kemungkinan terjadi reaksi penolakan. Uji ini dinamakan Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) yang dilakukan secara *in vitro* di laboratorium. Pada uji ini, sel-

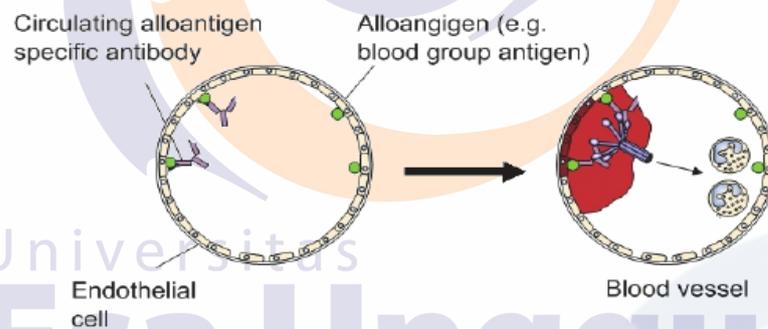
sel APC dari pendonor (yang memiliki MHC pada permukaan selnya) akan direaksikan dengan sel-sel limfosit dari resipien. Jika terjadi perbanyakan sel limfosit T, maka hal ini berarti sel teraktivasi dan bereaksi terhadap molekul MHC yang ada di sel-sel APC.

Tingkatan proses penolakan.

Terdapat beberapa tingkat penolakan terhadap jaringan transplan pada resipien, yaitu :

- a. Hiperakut,
- b. Akut,
- c. Kronis.

Pada proses penolakan **hiperakut**, terjadi pembekuan darah pada pembuluh darah jaringan transplan. Hal ini terjadi dalam waktu yang singkat, yaitu dalam hitungan beberapa menit hingga beberapa jam setelah transplantasi.

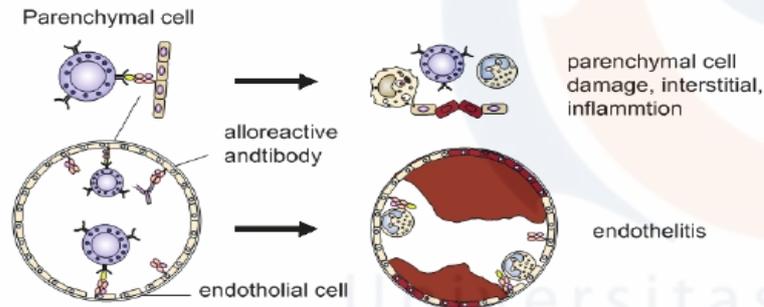


Gambar 8. Proses penolakan hiperakut (sumber: Abbas et al, 2013).

Kejadian penolakan hiperakut ini terjadi karena adanya pengenalan alloantigen yang terdapat pada sel-sel endotel transplan oleh antibodi resipien. Hal ini akan mengakibatkan kerusakan pada jaringan/organ transplan, sehingga jaringan/organ ini harus diangkat dari tubuh resipien.

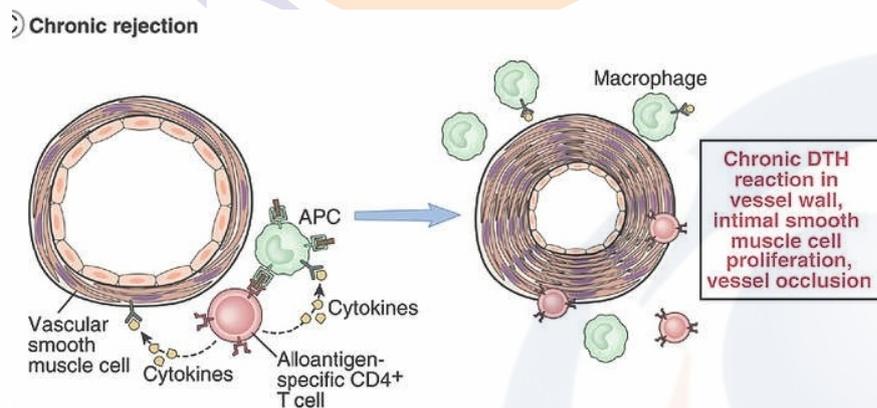
Pada proses penolakan akut, terjadi kerusakan jaringan transplan yang terjadi pada minggu-minggu pertama transplantasi. Hal ini terjadi karena adanya pengenalan alloantigen oleh sel-sel limfosit T. Setelah itu, sel-sel limfosit T akan teraktivasi, mengeluarkan sitokin yang bisa menarik sel-sel fagosit ke jaringan

transplan. Hal inilah yang bisa menyebabkan kerusakan dan peradangan pada jaringan transplan. Sehingga jaringan atau organ transplan harus segera diangkat.



Gambar 9. Mekanisme proses penolakan akut (sumber: Abbas et al, 2013).

Pada mekanisme penolakan kronis, terjadi pembentukan jaringan otot polos baru di sekeliling pembuluh darah transplan. Hal ini akan menyebabkan penyempitan saluran pembuluh darah. Akibatnya jaringan atau organ transplan bisa mengalami kerusakan dan harus segera diangkat. Proses penolakan kronis ini terjadi setelah bertahun-tahun proses transplantasi. Pembentukan jaringan otot polos disebabkan oleh adanya faktor-faktor pertumbuhan yang distimulasi oleh $IFN\gamma$ dan TNF yang diproduksi oleh sel limfosit T.



Gambar 10. Proses penolakan kronis, dimana dapat terbentuk jaringan otot polos baru yang mempersempit saluran pembuluh darah jaringan transplan (sumber: Abbas et al, 2013).

Bentuk penolakan tubuh terhadap jaringan transplan baru ditampilkan sebagai penyakit, yang dinamakan dengan penyakit GVHD (*Graft Versus Host Disease*). Penyakit ini bisa muncul pada berbagai bentuk transplantasi, seperti transplantasi jaringan, organ maupun sumsum tulang. Penyakit GVHD bisa terbagi 2, yaitu **GVHD akut dan GVHD kronis**. Pada **GVHD akut** terjadi kematian sel-sel epitel pada kulit, hati dan saluran pencernaan (gastrointestinal). Hal ini mengakibatkan ruam pada kulit, diare, perdarahan pada saluran pencernaan. Sedangkan pada GVHD kronis terjadi fibrosis atau atropi pada organ. Sehingga menimbulkan kerusakan pada organ paru-paru, kram otot, artritis, dan lain-lain.

Bagaimana cara meminimalisasi proses penolakan dalam transplantasi?

Beberapa cara dilakukan untuk meminimalisasi adanya penolakan/rejection dalam proses transplantasi sehingga dapat membantu resipien, antara lain :

- a. Pemberian immunosupresan, pemberian obat-obatan immunosupresan dapat menghambat atau membunuh sel limfosit T, sehingga diharapkan dapat mengurangi reaksi penolakan (*rejection*).
- b. Pemberian racun metabolit yang dapat menghambat perbanyakan sel limfosit T.
- c. Pemberian antibodi yang bereaksi terhadap permukaan sel limfosit T atau menghancurkannya, mis. Antibodi monoklonal terhadap CD3 (reseptor sel T).
- d. Pemberian obat-obatan yang menghambat stimulasi sel limfosit T.
- e. Pemberian obat anti-radang.
- f. Pembaharuan metode penekanan respon imun.

Pada tabel 1. diperlihatkan macam-macam obat immunosupresan yang biasa diberikan pada proses transplantasi. Terdapat beberapa kelas terapi obat yang digunakan dengan fungsinya masing-masing. Dokter akan meresepkan pemberian obat ini dengan berbagai pertimbangan, sehingga meminimalkan risiko yang ada dan berdampak pada pasien.

Tabel 1. Beberapa obat immunosupresan yang diberikan dalam proses transplantasi

| Class | Example(s) | Activity |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| CNIs | Cyclosporine, tacrolimus | Inhibit calcineurin phosphatase and T-cell activation |
| TORIs | Sirolimus | Inhibit IL-2-driven T-cell proliferation |
| Purine synthesis inhibitors | Mycophenolate mofetil | Prevent proliferation of B and T cells |
| Corticosteroids | Prednisone, methylprednisolone | Inhibit inflammatory response and cytokine expression (and, thus, T-cell activation) via several mechanisms |
| Antimetabolites | Azathioprine | Interfere with DNA synthesis |
| Depleting antibodies | ATG (polyclonal) OKT3 (monoclonal) | Deplete T cells |

(sumber: www.medscape.org).

Terdapat beberapa uji untuk melihat kecocokan antara pendonor dengan resipien yang dilakukan di laboratorium. Uji-uji ini dilakukan untuk menghindari proses penolakan jaringan atau organ transplan pada resipien. Uji-uji tersebut antara lain :

- a. Uji golongan darah AB0.
- b. Deteksi antibodi resipien yang mengenali antigen pada limfosit donor crossmatching.
- c. Kecocokan molekul HLA (*HLA matching*).
- d. Penapisan/skrining antibodi pada resipien yang mengenali molekul MHC (HLA) donor.

Uji golongan darah AB0 dilakukan untuk golongan darah dari pendonor dan resipien. Hal ini dilakukan berdasarkan pada reaksi antara antibodi dengan antigen yang ada pada permukaan sel darah merah (eritrosit). Di laboratorium darah dari pendonor dan resipien direaksikan dengan antigen dari golongan darah A dan B, kemudian hasil reaksi ini dilihat. Jika terjadi penggumpalan, maka ada reaksi antigen-antibodi, sehingga tidak sesuai atau tidak cocok untuk proses transplantasi. Lihatlah pembagian golongan darah berikut :

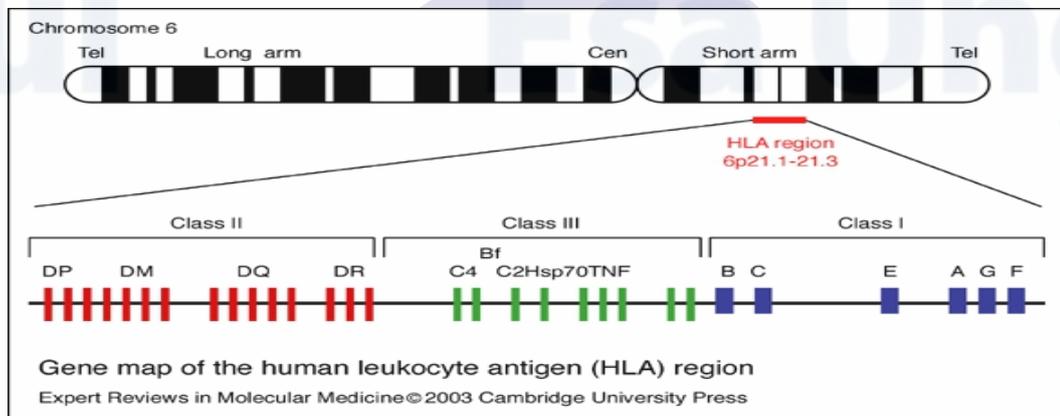
- ✓ Pada individu dengan golongan darah A, memiliki **antigen A pada permukaan eritrosit dan antibodi terhadap antigen B**. Sehingga individu dengan golongan darah ini dapat menerima dan memberikan transfusi darah dari dan ke individu dengan golongan darah yang sama.
- ✓ Pada individu dengan golongan darah B memiliki **antigen B pada eritrosit dan antibodi terhadap antigen A**. Sehingga individu dengan golongan darah ini dapat menerima dan memberikan transfusi darah dari dan ke individu dengan golongan darah yang sama.
- ✓ Individu dengan golongan darah AB memiliki **antigen A dan B pada permukaan eritrosit tetapi tidak memiliki antibodi terhadap antigen A dan B**. Sehingga secara teori individu dengan golongan darah ini dapat menerima transfusi dari golongan darah apapun, tetapi hanya dapat mentransfusi darahnya ke individu dengan golongan darah yang sama.
- ✓ Individu dengan golongan darah 0 **tidak memiliki antigen A dan B pada permukaan eritrosit tetapi memiliki antibodi terhadap antigen A dan B**. Sehingga, secara teori individu dengan golongan darah ini dapat memberikan transfusi darah ke golongan darah apapun, tetapi hanya dapat menerima transfusi darah dari individu dengan golongan darah yang sama.

Uji crossmatching merupakan kelanjutan dari uji golongan darah sebelum proses transfusi darah atau transplantasi. Untuk mencocokkan golongan darah (baik AB0 maupun Rhesus) antara pendonor dengan resipien. Uji dilakukan dengan mencampurkan darah pendonor dengan resipien. Hasil uji yang menunjukkan penggumpalan darah menunjukkan adanya ketidakcocokan antara pendonor dengan resipien.

Uji HLA matching ini dilakukan dalam prosedur transplantasi untuk mendapatkan kecocokan antara pendonor dengan resipien. Seperti kita ketahui bahwa molekul HLA (*Human Leukocyte Antigen*) sejatinya merupakan istilah yang digunakan di manusia untuk molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*).

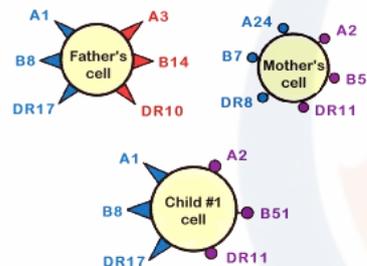
Molekul HLA ini berupa protein yang dikode oleh gen yang diturunkan dari kedua orang tua (Gambar 12). Gen HLA terdapat pada kromosom 6 lengan pendek (6p21) yang terdiri dari 3 daerah yaitu HLA daerah I, HLA daerah II dan HLA daerah III.

- a. HLA daerah I terdiri dari HLA-A, HLA-B, HLA-C. Alel ini menyusun MHC kelas I.
- b. HLA daerah II terdiri dari HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DM, HLA-DR. Alel ini menyusun MHC kelas II.
- c. HLA daerah III terdiri dari C2, dll



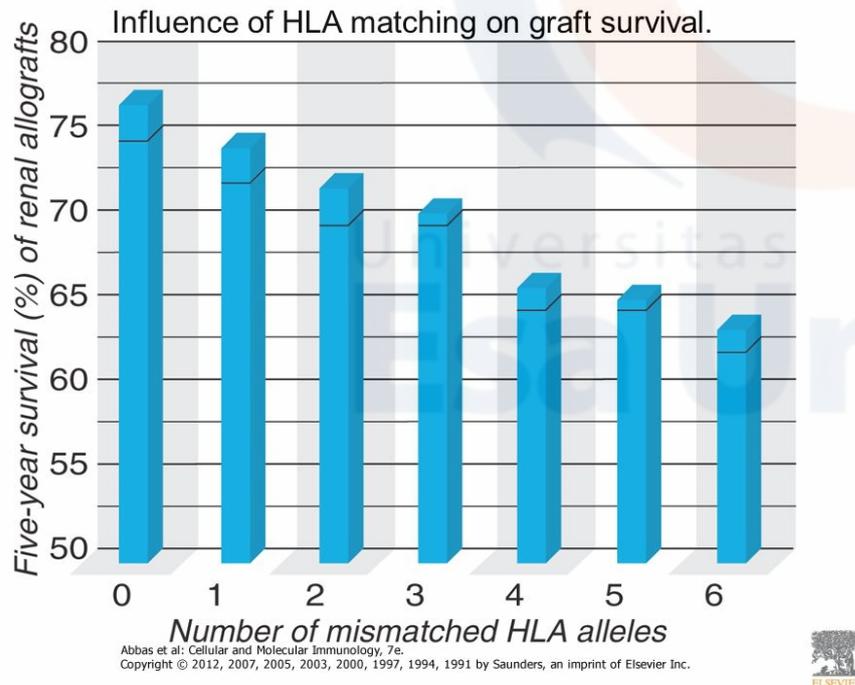
Gambar 11. Peta kromosom 6 lengan pendek yang memiliki alel HLA, terdiri dari beberapa daerah, daerah I, II dan III.

Protein HLA sangat bervariasi untuk setiap individu. Sehingga dalam proses transplantasi harus ada kemiripan HLA yang tinggi antara donor dengan resipien untuk menghindari proses penolakan. Uji HLA ini bisa dilakukan secara serologi maupun dengan metode PCR.



Gambar 12. Protein HLA diturunkan dari kedua orang tua, hal inilah yang menyebabkan protein ini sangat bervariasi antar individu.

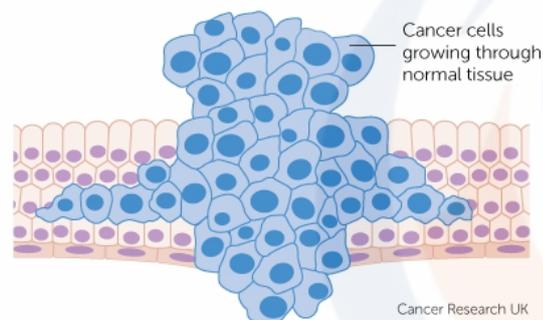
Beberapa penelitian membuktikan bahwa apabila ketidakcocokan alel HLA antara pendonor dengan resipien semakin tinggi, maka derajat keberhasilan transplantasi juga semakin rendah, perhatikan gambar 13.



Gambar 13. Semakin banyak ketidakcocokan alel HLA antara pendonor dengan resipien akan menyebabkan persentase keberlangsungan transplantasi organ semakin menurun setelah 5 tahun.

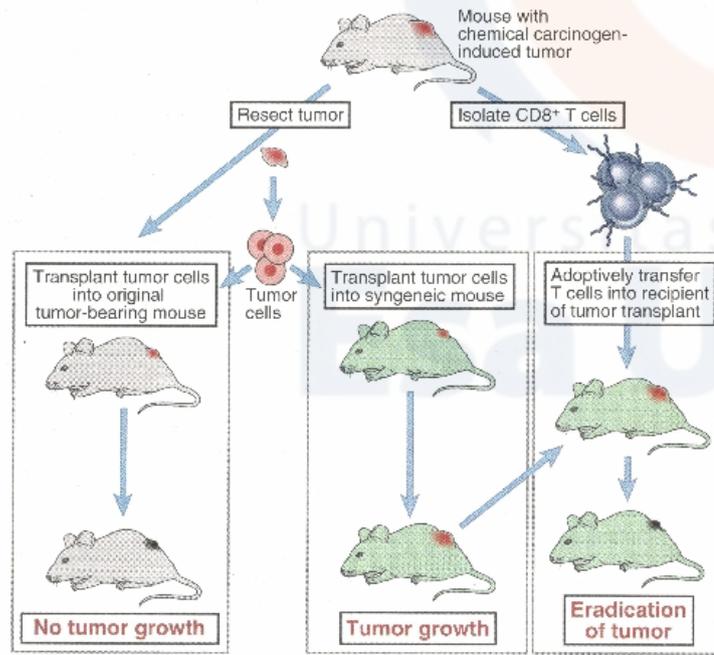
2. Respon Imun terhadap Tumor.

Kanker atau tumor merupakan sel yang mengalami pembelahan terus menerus sebagai akibat kegagalan proses pengontrolan pembelahan sel.



Gambar 14. Sel-sel kanker merupakan sel tubuh yang membelah secara tidak terkendali.

Meskipun tumor berasal dari sel normal namun terdapat respon imun terhadap tumor yang berkembang dalam tubuh kita. Hal ini dibuktikan dengan percobaan menggunakan mencit yang distimulasi untuk menghasilkan tumor.



Gambar 15. Percobaan yang membuktikan adanya respon imun terhadap sel-sel tumor (sumber: Abbas et al, 2013).

Tumor pada tikus diambil kemudian dimasukkan lagi ke tikus yang sama untuk mengetahui apakah tumor yang baru ini dapat tumbuh atau tidak. Ternyata tumor ini tidak tumbuh. Hal ini berbeda jika sel-sel tumor ini dimasukkan pada tikus lain dengan strain yang sama (*syngeneic*). Tumor ini dapat tumbuh, karena tikus ini belum pernah menderita tumor. Kemudian sel-sel limfosit CD8⁺ diisolasi dari tikus penderita tumor kemudian diberikan kepada tikus singenik yang menderita tumor, ternyata tumor menjadi tidak dapat berkembang dalam tubuh tikus ini. Hasil percobaan ini membuktikan bahwa respon imun juga bekerja pada tumor.

Meskipun demikian, pada awal-awal pertumbuhannya, respon imun tidak dapat mengontrol pertumbuhan tumor. Mengapa? Terdapat beberapa alasan mengenai ini, antara lain :

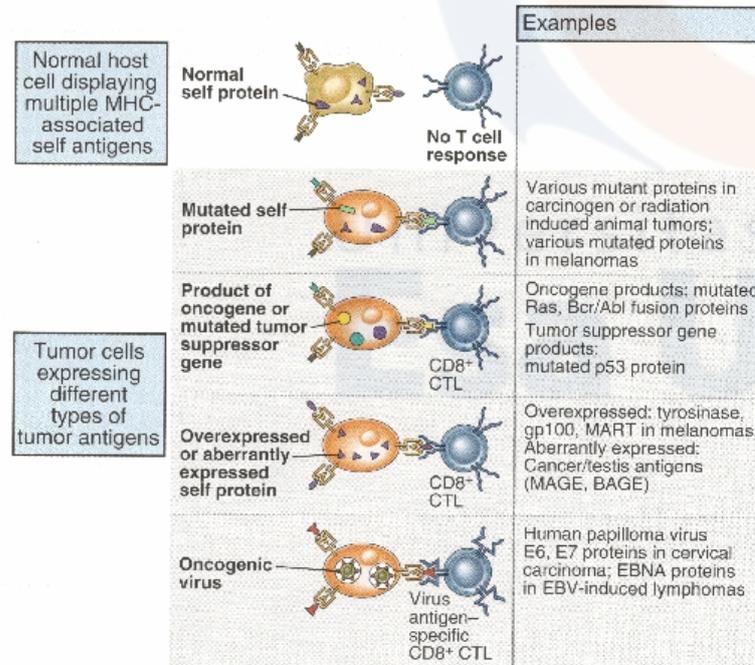
- a. Tumor berasal dari sel normal sehingga sedikit sekali menampilkan antigen asing yang dikenali oleh sistem imun.
- b. Pertumbuhan tumor sangat cepat dan meluas, sehingga sulit bagi sistem imun untuk mengontrolnya.
- c. Beberapa tumor memiliki kemampuan untuk menghindari respon imun tubuh.

Pada tumor sendiri, pada permukaan selnya terdapat antigen yang kemudian akhirnya dapat dikenali oleh respon imun (Gambar 16). Antigen-antigen ini disebut dengan antigen tumor. Antigen ini dihasilkan dari beberapa mekanisme, antara lain :

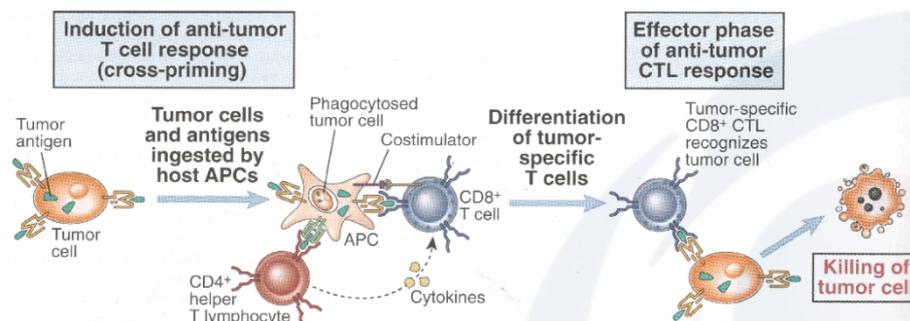
- ✓ Mutasi proto-onkogen karena delesi, translokasi, mutasi dan insersi kromosom virus.
- ✓ Ekspresi protein sel yang abnormal yang tidak banyak diekspresikan oleh sel normal, contoh : tirosinase yang tidak banyak diekspresikan oleh sel normal.
- ✓ Antigen dari virus penyebab tumor seperti antigen dari HPV pada kanker leher rahim.
- ✓ Protein yang dihasilkan pada tumor dan pada janin normal, namun tidak pada sel sehat.
- ✓ Ekspresi berlebih atau bentuk abnormal dari glikolipid dan glikoprotein pada permukaan sel kanker.

Peran respon imun terhadap tumor didapatkan melalui penelitian *in vitro*, sedangkan secara *in vivo* masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Respon imun yang berperan dalam melawan tumor ada dari respon imun *innate* dan respon imun spesifik. Pada mekanisme **respon imun innate**, sel-sel **NK** dan **makrofag** diketahui membunuh sel-sel tumor. Ini diketahui dari studi *in vitro*, namun pada studi *in vivo* hal ini perlu diteliti lagi. Sedangkan pada respon imun spesifik, sel limfosit T $CD8^+$ berperan dalam pembunuhan sel tumor. Demikian juga dengan antibodi yang kemungkinan berperan membunuh sel tumor bekerjasama dengan protein komplemen. Untuk Peran sel limfosit T $CD4^+$ pada

sel tumor belum jelas benar. Namun melihat fungsi sel ini dalam respon imun sangat penting, maka kemungkinan besar sel-sel limfosit T $CD4^+$ berperan dalam mengatur respon imun terhadap tumor.



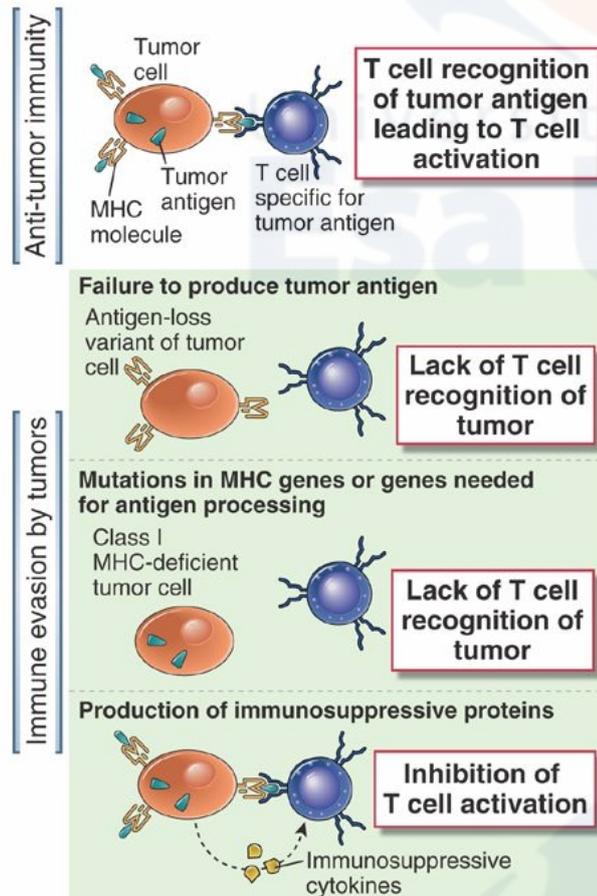
Gambar 16. Beberapa antigen tumor yang dapat dikenali respon imun (sumber: Abbas et al, 2013).



Gambar 17. Induksi respon sel limfosit T terhadap tumor (sumber: Abbas et al, 2013).

Sel-sel tumor juga dapat melakukan beberapa mekanisme untuk menghindari respon imun, antara lain :

- ✓ Antigen pada permukaan sel tumor bersifat mirip dengan protein pada sel normal sehingga sel imun tidak mengenalinya.
- ✓ Sel tumor tidak menghasilkan molekul MHC di permukaan selnya sehingga tidak dapat dikenali oleh sel limfosit T.
- ✓ Sel tumor menghasilkan protein yang dapat menghambat respon imun terhadap tumor, contohnya Transforming Growth Factor- β .



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Gambar 18. Beberapa mekanisme yang dilakukan sel tumor untuk menghindari respon imun.

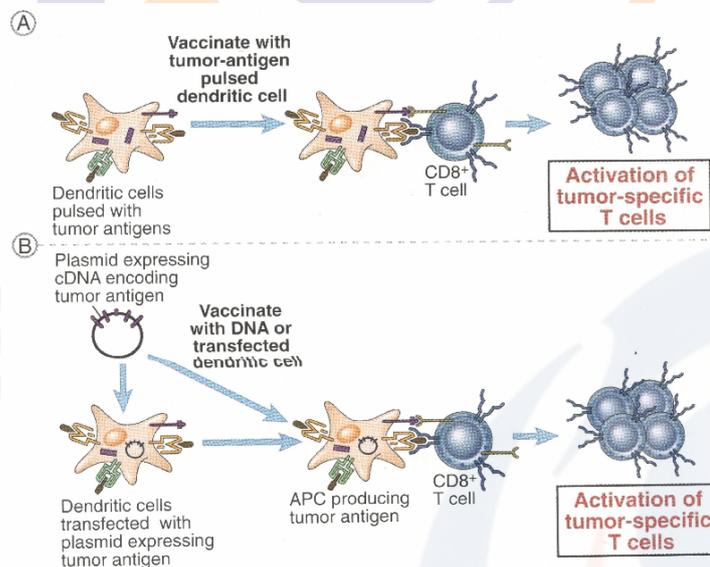
Imunoterapi terhadap kanker.

Terapi terhadap penyakit kanker dilakukan dengan berbagai pendekatan, seperti obat-obatan kimia (kemoterapi), radiasi, pembedahan dan lain-lain. Namun, terapi untuk kanker yang menggunakan obat-obatan kimia hanya membunuh sel kanker, tetapi juga sel sehat. Sehingga hal ini akan

merugikan penderita. Oleh karena itu, dikembangkanlah suatu metode terapi kanker baru menggunakan respon imun penderita. Metode ini disebut dengan imunoterapi. Cara yang digunakan dalam imunoterapi antara lain :

- ✓ Meningkatkan kemampuan komponen-komponen respon imun dalam melawan kanker.
- ✓ Memasukkan antibodi atau limfosit T spesifik terhadap kanker.

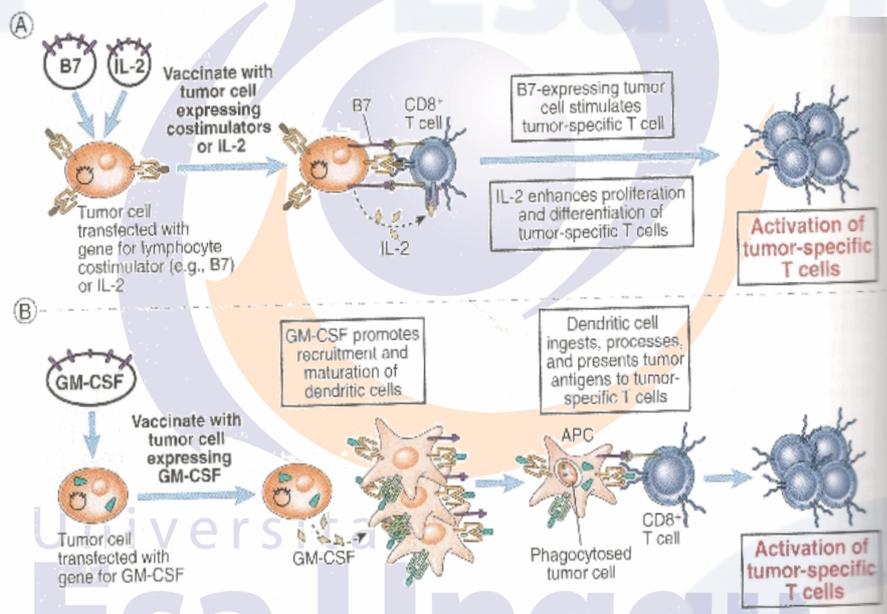
Peningkatan kemampuan komponen respon imun dalam melawan kanker bisa dilakukan dengan vaksinasi menggunakan antigen tumor atau sel tumor yang dilakukan dengan teknik rekayasa genetika. Metode ini masih dalam taraf penelitian dan memerlukan pengembangan lebih lanjut sebelum dapat digunakan oleh pasien. Metode yang dilakukan adalah menggunakan sel dendritik, dimana sel ini telah diinjeksikan dengan antigen tumor sehingga sel-sel dendritik ini dapat mengolah antigen ini kemudian dipresentasikan kepada sel-sel limfosit T. Diharapkan sel-sel limfosit ini akan mengenali antigen tumor dan kemudian teraktivasi dan mampu melawan tumor.



Gambar 19. Peningkatan kemampuan respon imun melawan kanker bisa dilakukan dengan vaksinasi menggunakan sel-el dendritik yang mengandung protein kanker atau bisa juga dengan vaksinasi dengan plasmid pengkode protein tumor (sumber: Abbas et al, 2013).

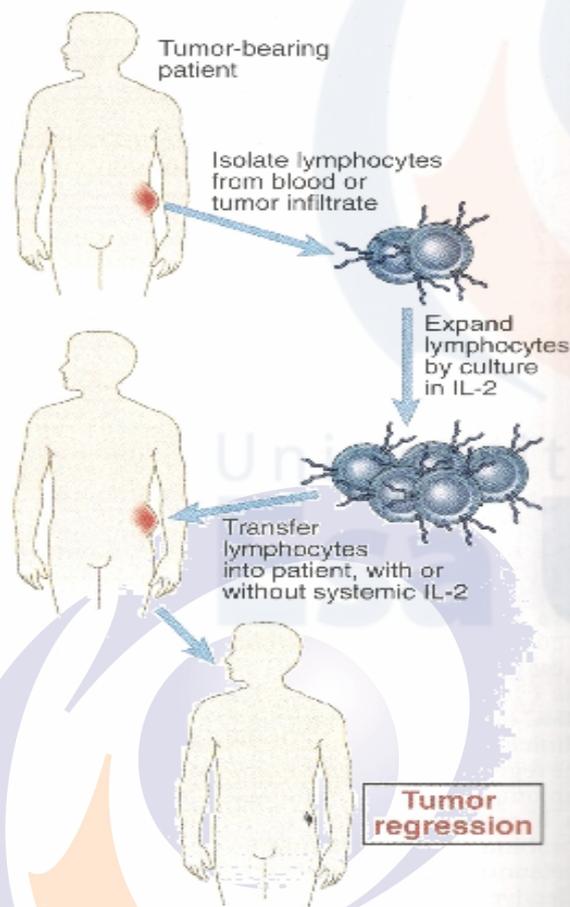
Selain cara di atas, peningkatan kemampuan respon imun melawan tumor bisa dilakukan dengan vaksinasi dengan plasmid rekombinan dengan sisipan gen antigen tumor ke dalam tubuh, atau bisa juga dilakukan transfeksi plasmid rekombinan tadi ke dalam sel dendritik. Setelah itu sel dendritik baru dimasukkan ke tubuh penderita untuk dapat mempresentasikan antigen tumor ke sel limfosit T.

Usaha lain yang bisa dilakukan untuk meningkatkan kemampuan respon imun melawan tumor adalah dengan melakukan modifikasi genetik pada sel tumor sehingga akan dapat mengekspresikan protein ko-stimulator dan sitokin yang dapat meningkatkan pembelahan sel-sel limfosit T yang spesifik terhadap tumor.



Gambar 20. Vaksinasi sel tumor dengan plasmid rekombinan sehingga sel-sel tumor dapat mengekspresikan ko-stimulator dan sitokin untuk pembelahan sel-sel limfosit T spesifik terhadap tumor.

Selain proses vaksinasi di atas, kita juga bisa memasukkan sel limfosit T ke dalam tubuh penderita. Metodenya adalah melakukan perbanyakan sel-sel limfosit penderita di luar tubuh dengan metode kultur sel ditambah dengan IL-2. Diharapkan terjadi peningkatan jumlah sel limfosit T penderita. Setelah itu sel-sel limfosit ini dikembalikan lagi ke dalam tubuh penderita. Metode ini bisa dilakukan dengan pemberian terapi IL-2.



Gambar 21. Perbanyak limfosit disertai terapi IL-2 bisa juga digunakan sebagai imunoterapi (sumber: Abbas et al, 2013).

C. Latihan

- Apakah yang dimaksud dengan transplantasi?
- Bagaimanakah bentuk respon imun yang mungkin muncul pada proses transplantasi?
- Molekul pada jaringan transplan yang dapat bereaksi dengan respon imun resipien adalah.....

D. Kunci Jawaban

- Pemindahan sel, jaringan atau organ dari satu individu ke individu lain.
- Proses penolakan (rejection).
- Molekul MHC.

E. Daftar Pustaka

1. Murphy, K. 2012. Janeway's Immunobiology. 8th Ed. Garland Science. London
2. Abbas, A.K, Andrew H.L, Shiv P. 2012. Cellular and Molecular Immunobiology. 6th Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia.



Universitas
Esa Unggul