



Respon Imun Pada Tranplantasi dan Tur

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

Kemampuan Akhir yang Diharapkan

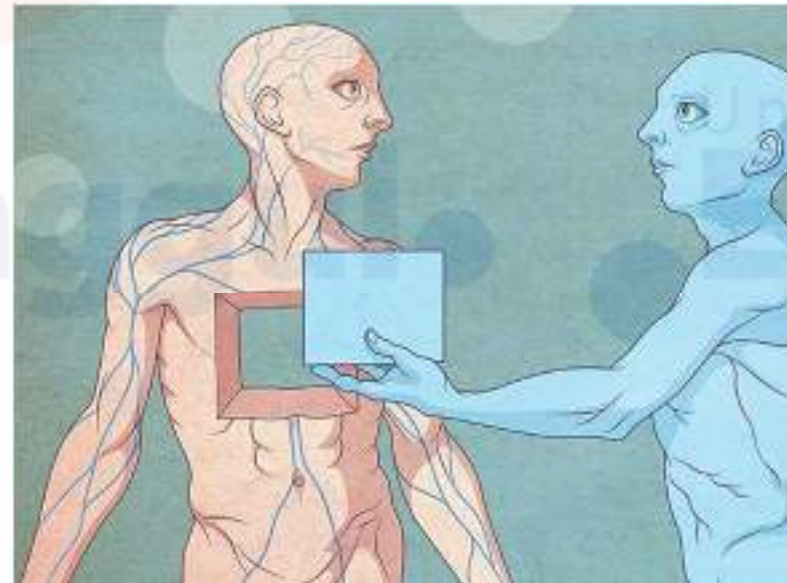
Mahasiswa dapat menjelaskan mekanisme respon imun terhadap tumor dan proses transplantasi



Transplantasi ??

Adalah memindahkan **sel, jaringan atau organ** dari satu individu (donor) ke individu lain (resipien)

Transplantasi bisa dilakukan pada **jaringan kulit, organ jantung, hati paru, kornea mata dan sumsum tulang**



Transplantasi Rahim

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 16 when told she had been born without a womb
- + Her friend donated one as part of programme at Gothenburg Univ
- + She has now spoken about the magic of being a mother to her son Vincent

By **GINA MCGRAE** SCIENCE EDITOR FOR THE DAILY MAIL

PUBLISHED: 21:20 GMT 12 June 2016 (UPDATED: 06:33 GMT 13 June 2016)

 **275** SHARES

Malin Stenberg was only 16 when she was told she had been born without a womb and 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 child after a womb transplant.

Miss Stenberg, 18, said she wanted to tell her story to give hope to others. In the same way, if you wish for a family and you are unable to have one naturally, for whatever reason, it is possible.



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

WOMAN WHO COULD BE NEXT

A BUSINESSWOMAN who lives in Britain may be one of the next to have a child after a womb transplant. Speaking last year, Mrs Ottosson said: 'We're both very excited about the possibility of having a child together.'

MAY 20, 2017

al Times

try's 2nd uterus

RESPONDENT
sakaaltimes.com

...-year-old woman
... underwent the
... transplant in the
... Friday at Galaxy
... by a team of 12
... first uterus trans-

of the recipient
born and after it
three miscarries
two years ago, a
amination reveal
patient's uterus
pletely damaged
could never carry



© AP
101 12

Mengapa dilakukan Transplantasi?

Untuk mengatasi kegagalan fungsi atau kerusakan pada organ, jaringan atau sel tertentu pada penerima transplan

Kegagalan fungsi atau kerusakan ini bisa disebabkan oleh penyakit atau luka

Transplantasi dilakukan untuk memperbaiki kualitas hidup penerima transplan



enis-jenis Transplantasi

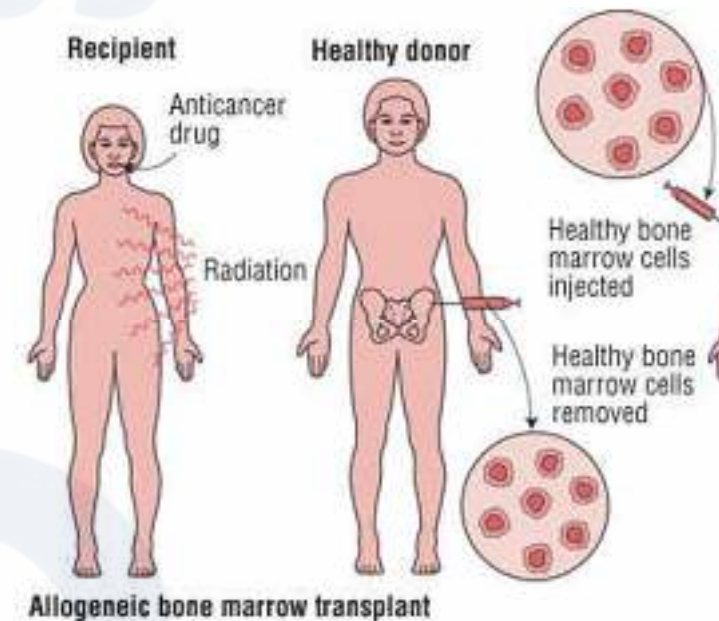
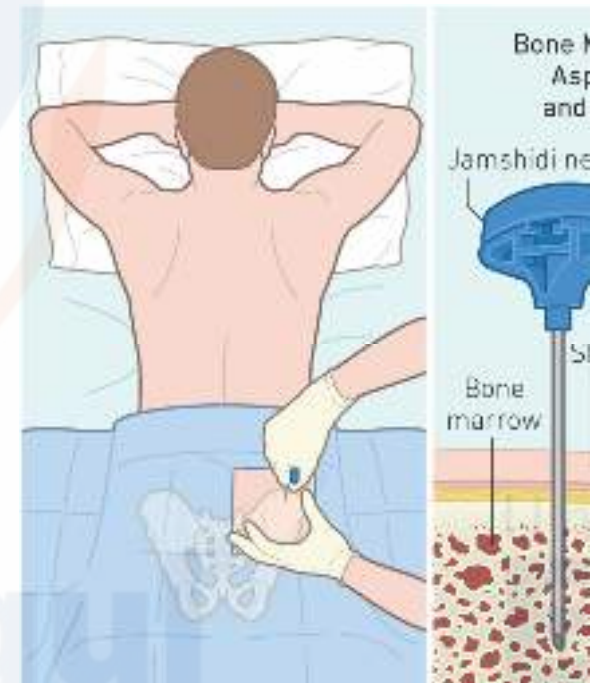
1. **Autograft** : transplantasi organ/jaringan pada individu yang sama
2. **Singenik** : transplantasi organ/jaringan antar individu yang memiliki gen identik
3. **Allograft** : transplantasi organ/jaringan antara individu dalam spesies yang sama
4. **Xenograft** : transplantasi organ/jaringan antara individu berbeda spesies, mis. Organ dari kera ditransplantasikan ke manusia

Transplantasi Sumsum Tulang

Adalah transplantasi sel-sel punca yang berasal dari sumsum tulang donor kepada resipien

Tujuan dari transplantasi sumsum tulang adalah :

- Menggantikan sel-sel punca yang rusak karena hal-hal tertentu, mis. Kemoterapi
- Untuk terapi beberapa penyakit yang diakibatkan oleh kelainan sel darah merah (leukemia)
- Menjadi potensi pengobatan untuk penyakit-penyakit yang disebabkan kelainan genetik

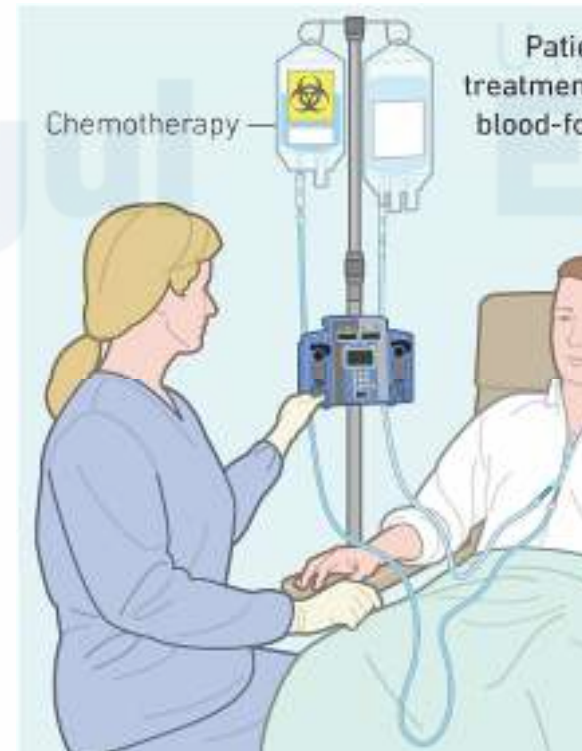


Sebelum dilakukan transplantasi sumsum tulang

Resipien harus diberikan kemoterapi atau radiasi untuk mengurangi sel-sel puncanya, dan memberikan tempat untuk sel punca yang baru

Pada kondisi ini sistem imun pasien sangat lemah

Sehingga harus dijaga supaya tidak mengalami infeksi



Respon Imun Pada Proses Transplantasi

Proses transplantasi memerlukan perhatian khusus dikarenakan adanya sistem imun pada donor maupun resipien

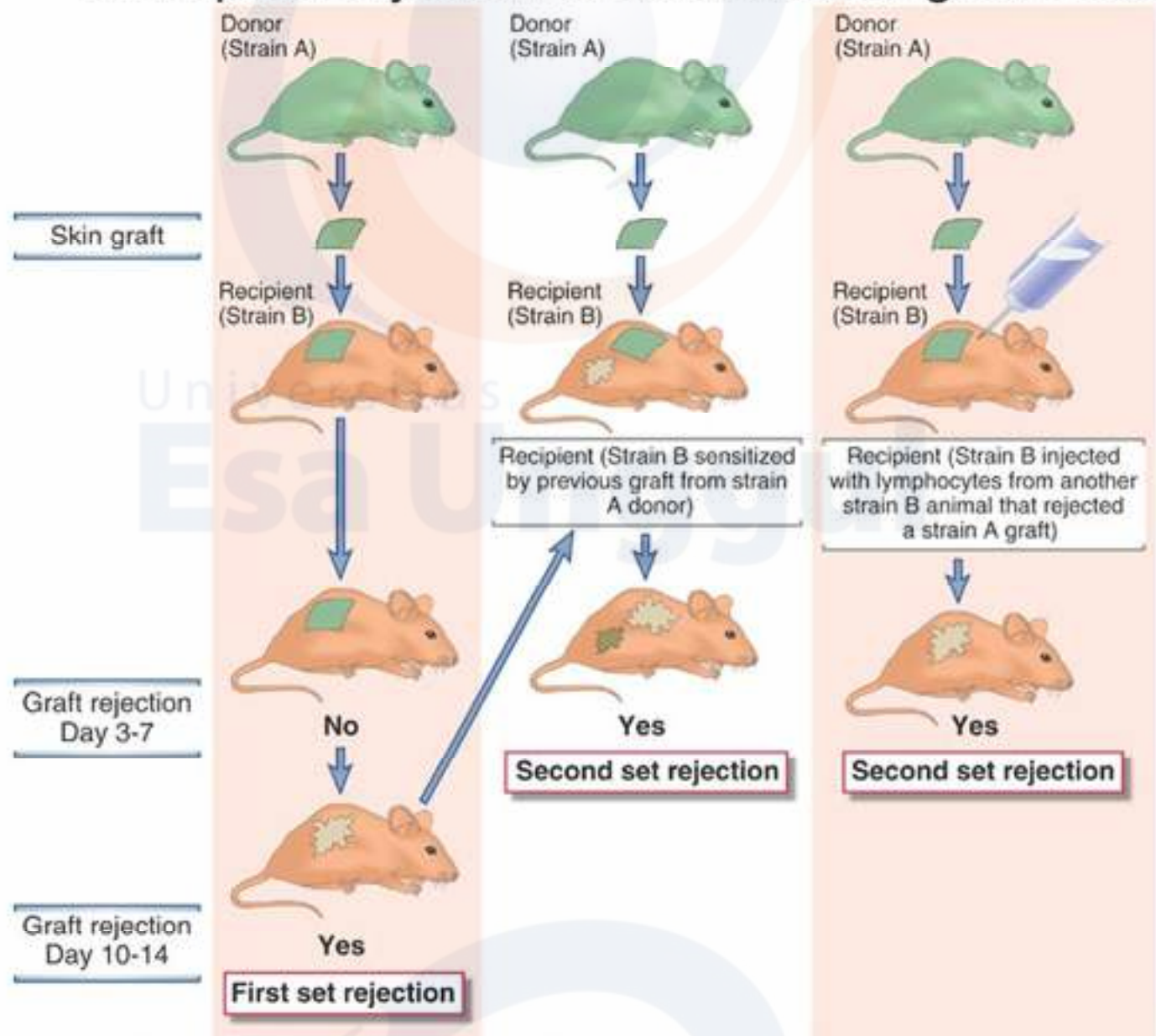
Molekul dari jaringan transplan disebut **alloantigen (pada proses allograft)** atau **xenoantigen (pada proses xenograft)** dan akan dikenali oleh sistem imun

Sedangkan sistem imun yang mengenali alloantigen disebut **alloreaktif (pada proses allograft)** atau **xenoreaktif (pada proses xenograft)**

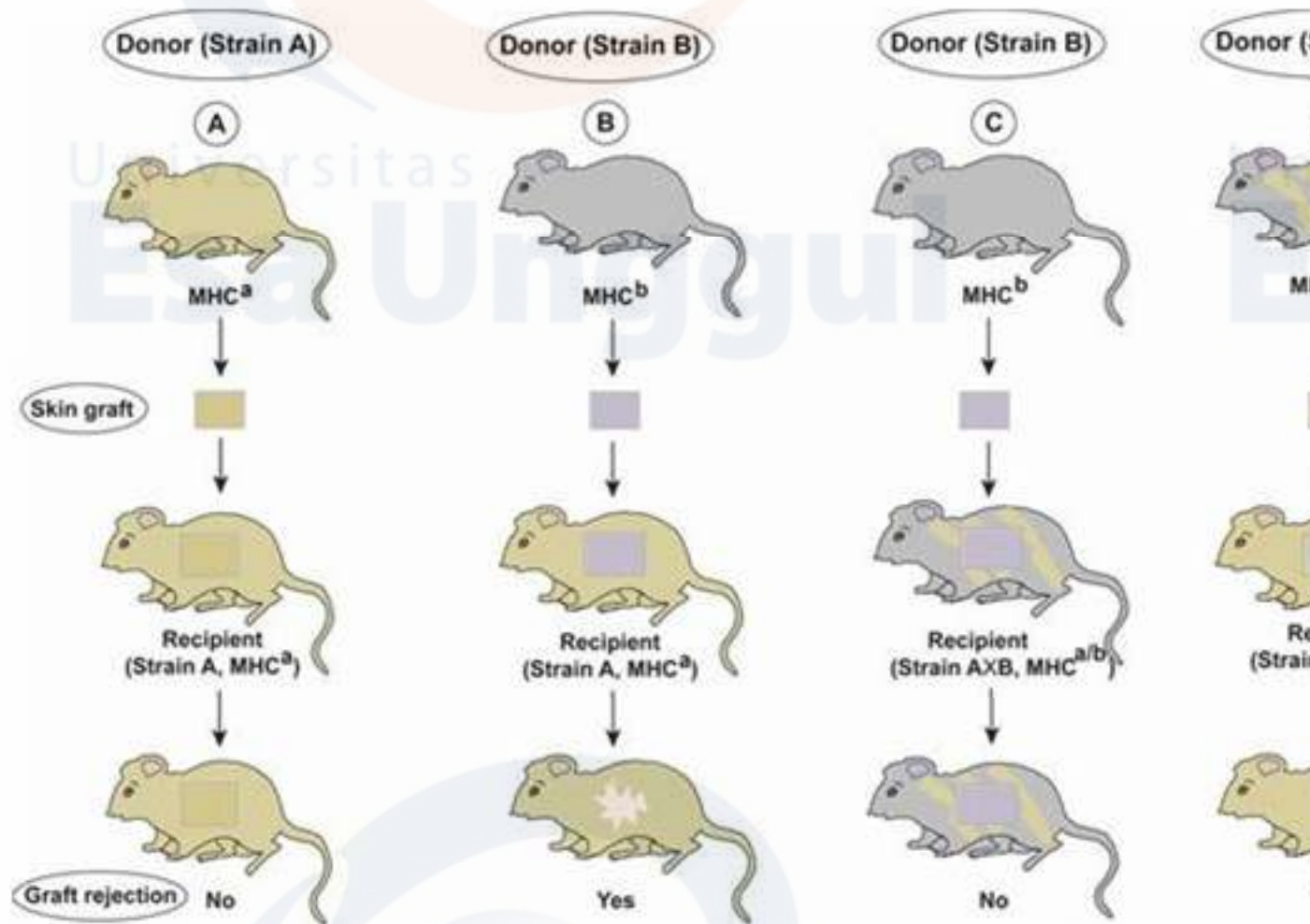
Respon imun yang timbul akan mengakibatkan penolakan (*rejection*) terhadap jaringan/organ transplan

elitian yang
buktikan
ya respon
dalam proses
plantasi

Transplant rejection is an immunological reaction.



Gen yang berperan dalam sistem imun dan mengenali protein transplan diturunkan dari kedua orang tua



Respon Imun Pada Proses Transplantasi

Alloreaksi atau xenoreaksi banyak bereaksi terhadap **molekul MHC** (*Major Histocompatibility Complex*)

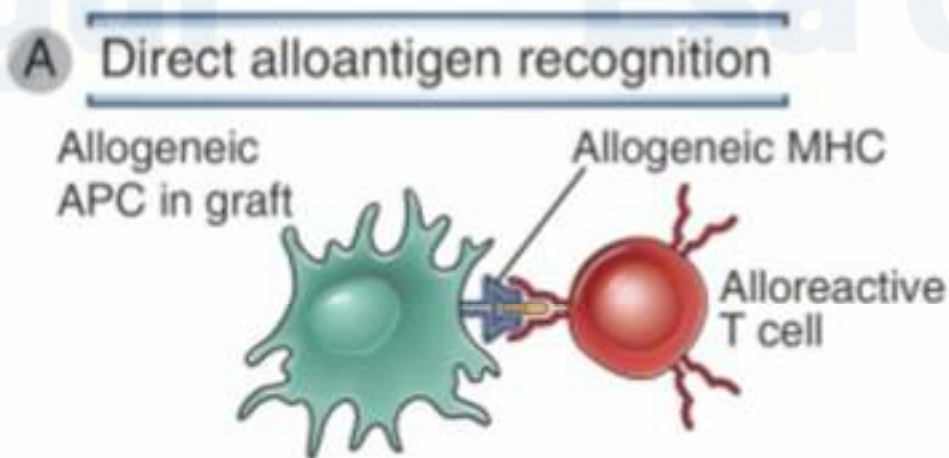
Molekul ini merupakan molekul alloantigen yang bertanggung jawab terhadap proses penolakan (*rejection*) jaringan transplan

Alloreaksi berupa antibodi dan sel T

Pengenalan molekul MHC oleh alloreaksi bisa terjadi secara **langsung** (*direct*) atau tidak langsung (*indirect*)

Pengenalan molekul MHC oleh alloreaktif secara langsung

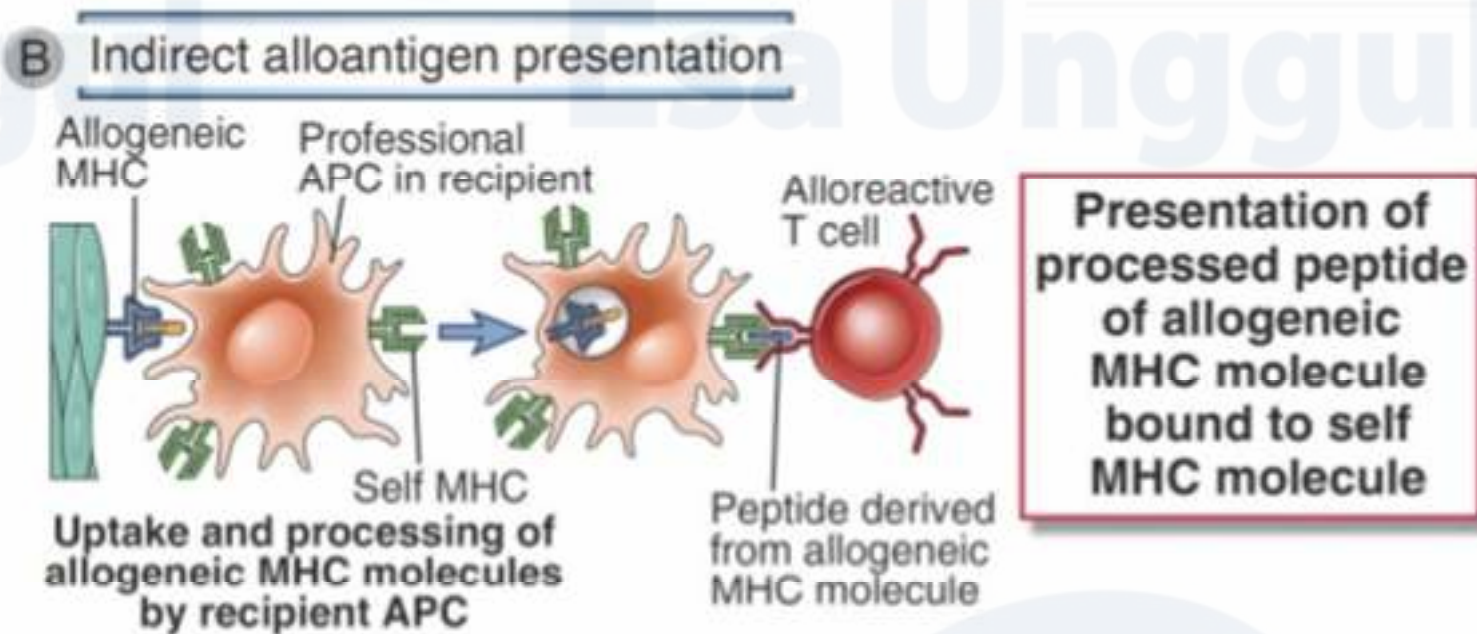
Terjadi apabila sel limfosit T pada resipien mengenali protein MHC donor yang belum diproses oleh sel APC



T cell recognizes unprocessed allogeneic MHC molecule on graft APC

Pengenalan molekul MHC oleh alloreaktif secara langsung

Jika alloantigen diproses dahulu oleh sel APC resipien, kemudian hasilnya akan dikenali oleh sel limfosit T resipien



Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)

Merupakan suatu uji in vitro untuk mengetahui respon limfosit T terhadap molekul MHC dari individu lain

Molekul MHC dari individu 1 akan dikenali oleh sel limfosit T dari individu 2

Sehingga limfosit T ini akan teraktivasi → sel limfosit T CD4+ akan menghasilkan sitokin dan limfosit T CD8+ akan membunuh sel target

Hal ini membuktikan adanya pengenalan molekul MHC “asing” oleh sel limfosit T

Tingkatan Proses Penolakan (*rejection*)

Ada 3 jenis proses penolakan jaringan transplan :

- Proses penolakan hiperakut
- Proses penolakan akut
- Proses penolakan kronis



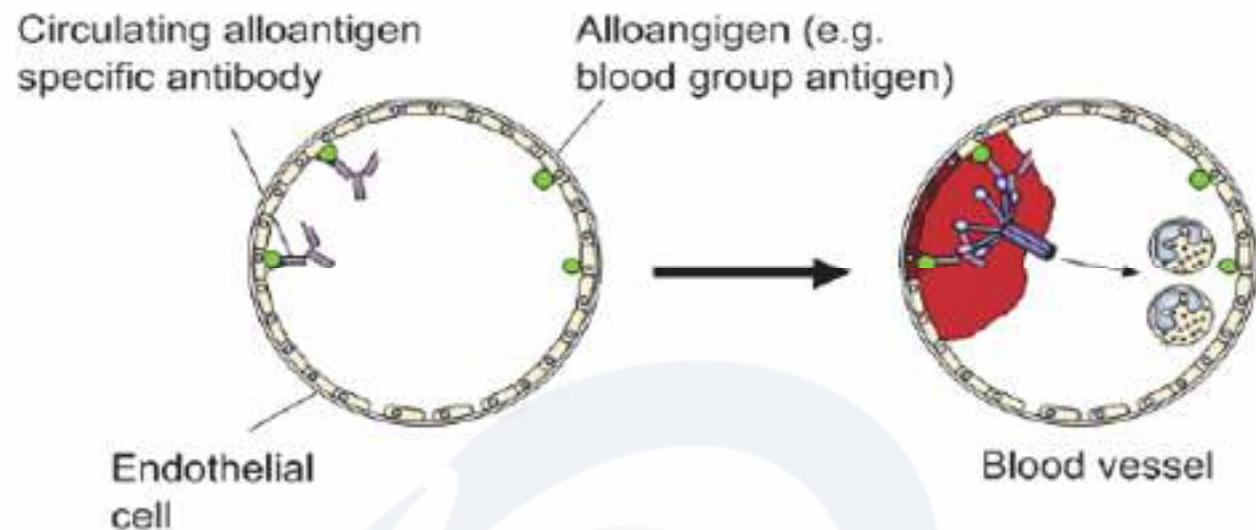
Proses penolakan hiperakut

Ditandai dengan terbentuknya bekuan darah pada jaringan pembuluh darah transplan

Hal ini terjadi beberapa menit (atau jam) setelah proses transplantasi

Penyebabnya adalah pengenalan alloantigen pada sel-sel endothelial oleh antibodi resipien

Pada kasus ini, jaringan atau organ transplan harus segera diambil kembali



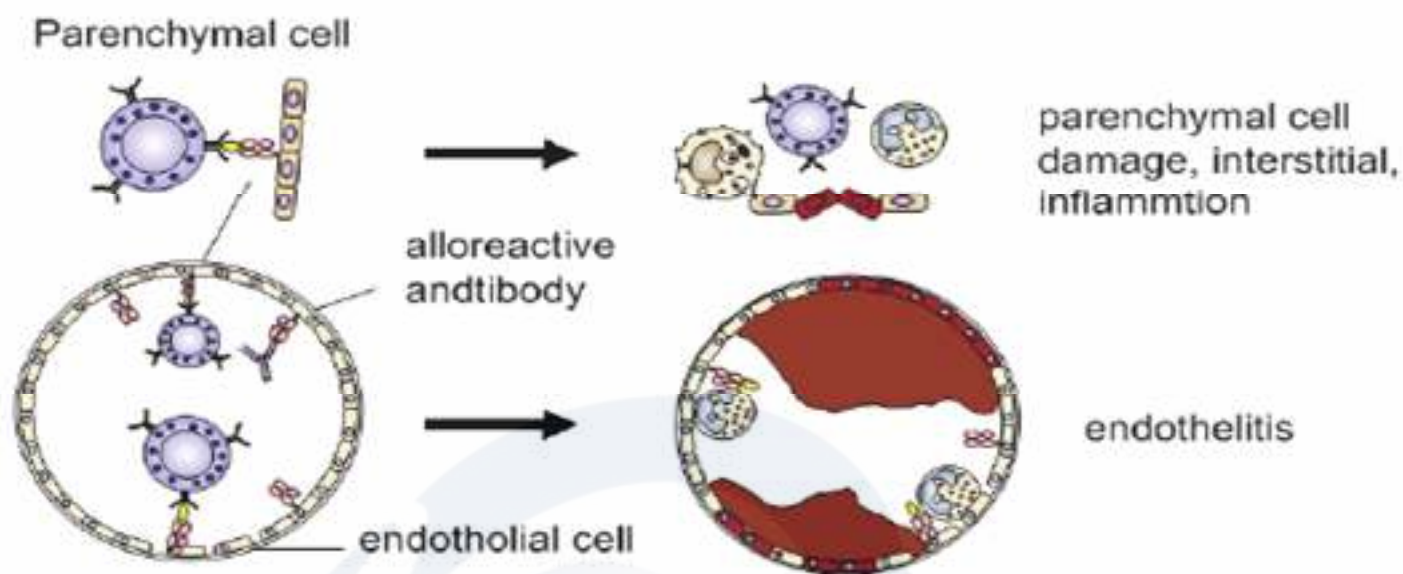
Proses Penolakan Akut

Terjadinya kerusakan pada jaringan transplantasi pada minggu-minggu pertama proses transplantasi

Hal ini disebabkan karena pengenalan alloantigen oleh sel limfosit T

Sel limfosit T ini akan teraktivasi dan menghasilkan sitokin yang bisa menarik sel-sel fagosit ke jaringan transplan

Mengakibatkan proses peradangan dan kerusakan pada jaringan transplan

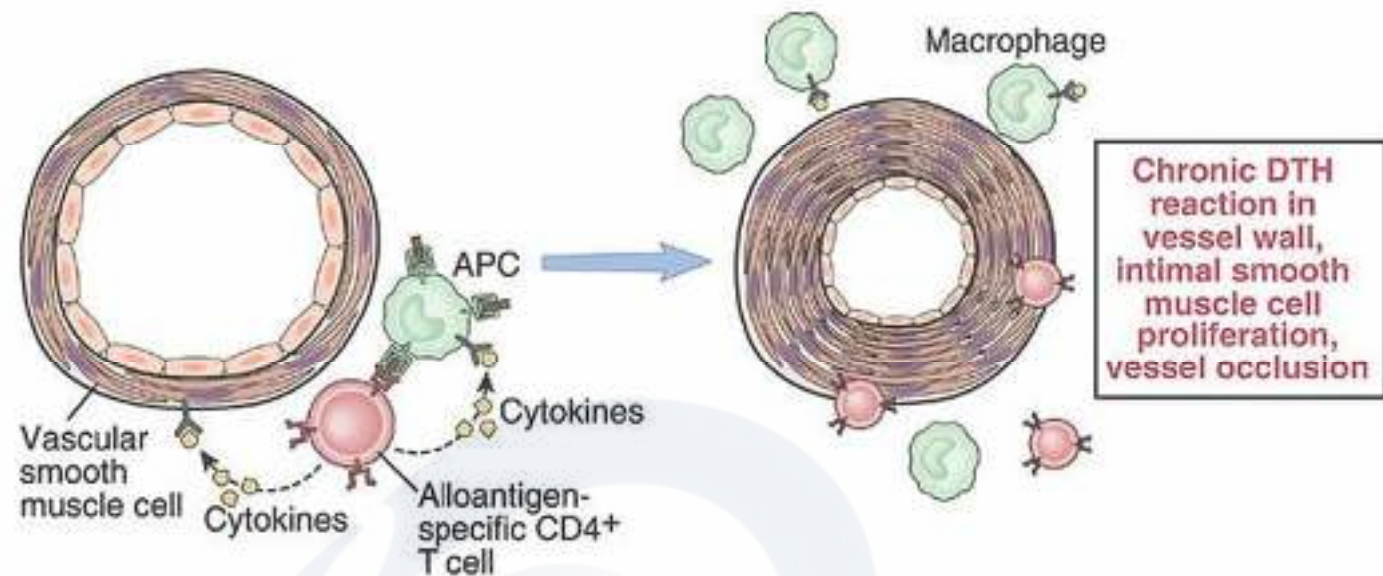


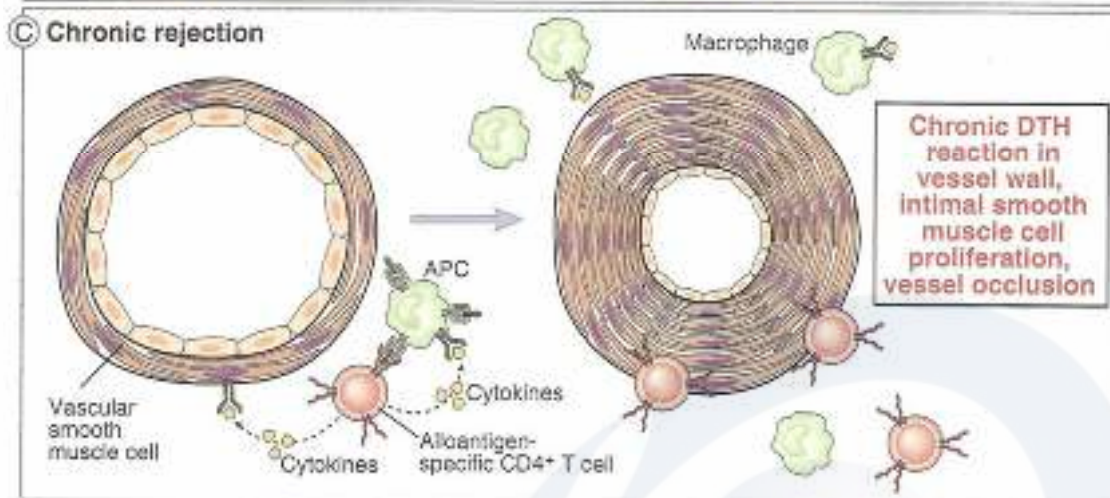
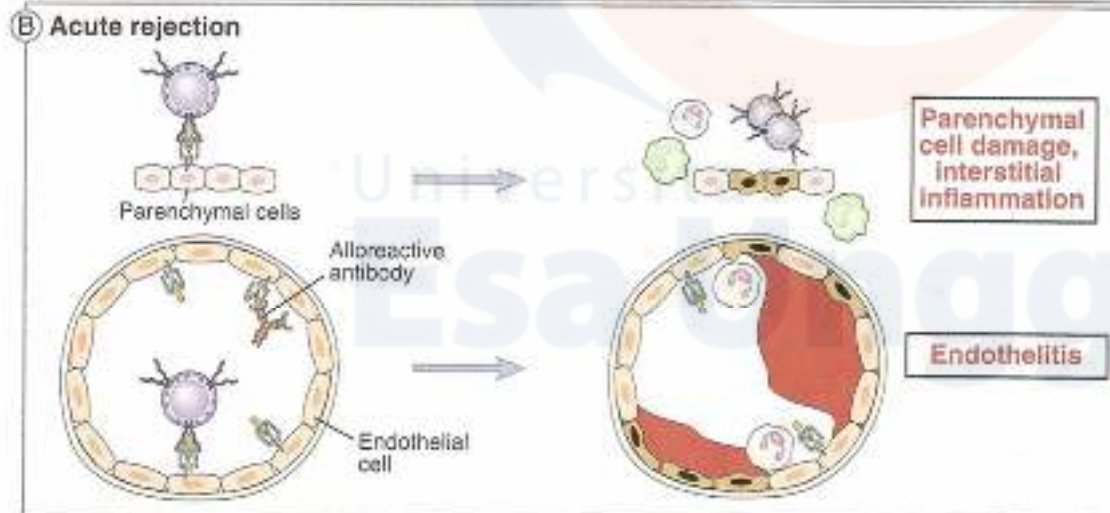
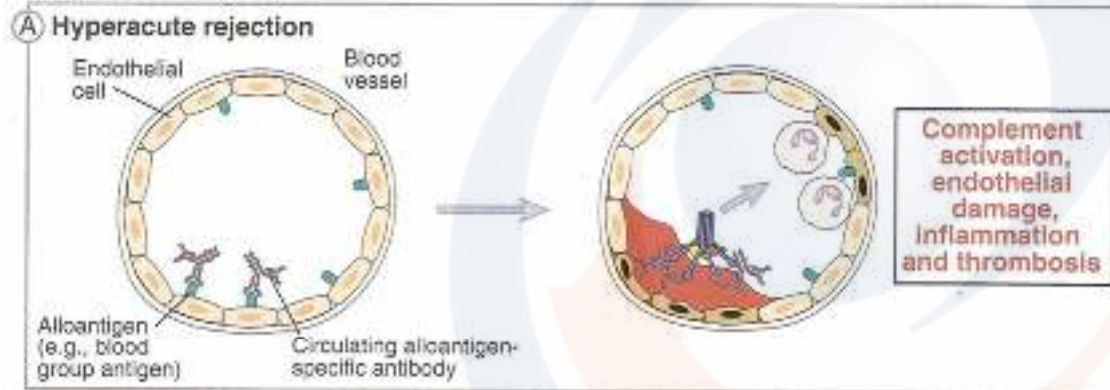
Proses penolakan kronis

Ditandai dengan terbentuknya jaringan otot polos baru di jaringan pembuluh darah yang menyebabkan penyempitan jaringan

Proses ini disebabkan karena adanya faktor-faktor pertumbuhan yang distimulasi oleh IFN γ dan TNF (diproduksi oleh sel limfosit T)

Chronic rejection





Graft Versus Host Disease (GVHD)

Adalah penyakit yang disebabkan reaksi penolakan tubuh terhadap transplan

Bisa terjadi pada proses transplantasi sumsum tulang, jaringan maupun organ

Bisa dibedakan :

- GVHD akut
- GVHD kronis



Graft Versus Host Disease (GVHD)

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, dll

Pencegahan dan Penangan proses penolakan pada transplantasi

Untuk menghindari proses penolakan dalam transplantasi, dilakukan hal-hal sbb :

1. Pemberian imunosupresan → menghambat atau membunuh sel limfosit T
2. Pemberian racun metabolit yang dapat menghambat perbanyakan sel limfosit T
3. Pemberian antibodi yang bereaksi terhadap permukaan sel limfosit T atau menghancurkannya, mis. Antibodi monoklonal thd CD3 (reseptor sel T)
4. Pemberian obat-obatan yang menghambat stimulasi sel limfosit T
5. Pemberian obat anti-radang
6. Pembaharuan metode penekanan respon imun

Immunosuppressive Drugs Used in Transplantation^{5,17-19}

	Example(s)	Activity
	Cyclosporine, tacrolimus	Inhibit calcineurin phosphatase and T-cell activation
	Sirolimus	Inhibit IL-2-driven T-cell proliferation
Antiproliferative agents	Mycophenolate mofetil	Prevent proliferation of B and T cells
Glucocorticoids	Prednisone, methylprednisolone	Inhibit inflammatory response and cytokine expression (and, thus, T-cell activation) via several mechanisms
Antimetabolites	Azathioprine	Interfere with DNA synthesis
Antibodies	ATG (polyclonal) OKT3 (monoclonal)	Deplete T cells



Uji untuk melihat kecocokan antara donor dengan resipien transplan



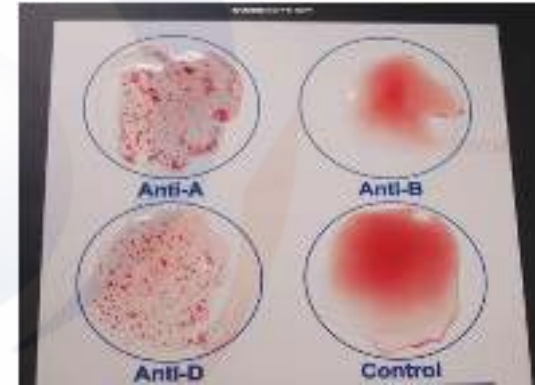
Beberapa tes laboratorium dilakukan untuk melihat potensi kecocokan antara pendonor dengan penerima transplan

Sehingga dapat dihindari proses penolakan jaringan transplan

Uji-uji tersebut antara lain :

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

Uji Golongan Darah AB0



Untuk mengetahui golongan darah dari pendonor dan resipien

Berdasar pada reaksi antara antibodi dengan antigen yang ada pada permukaan sel darah merah (eritrosit)

- Pada individu dengan **golongan darah A** → **memiliki antigen A** pada permukaan eritrosit dan **antibodi terhadap antigen B**
- Pada individu dengan **golongan darah B** → **memiliki antigen B** pada eritrosit dan **antibodi terhadap antigen A**
- Individu dengan **golongan darah AB** → **memiliki antigen A dan B** pada permukaan eritrosit tetapi **tidak memiliki antibodi terhadap antigen A dan B**
- Individu dengan **golongan darah 0** → **tidak memiliki antigen A dan B** pada permukaan eritrosit tetapi **memiliki antibodi terhadap antigen A dan B**

HLA matching

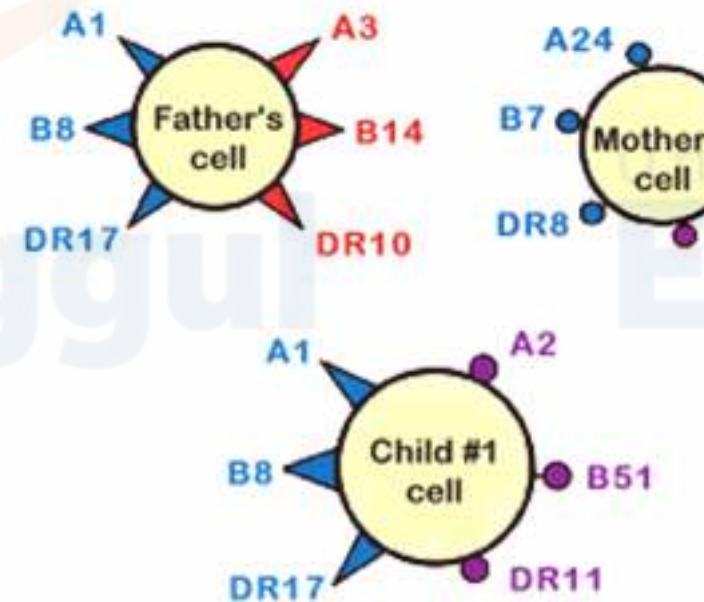
Uji HLA matching ini dilakukan dalam prosedur transplantasi untuk mendapatkan kecocokan antara pendonor dengan resipien

sehingga proses penolakan diminimalisasi atau dihindari

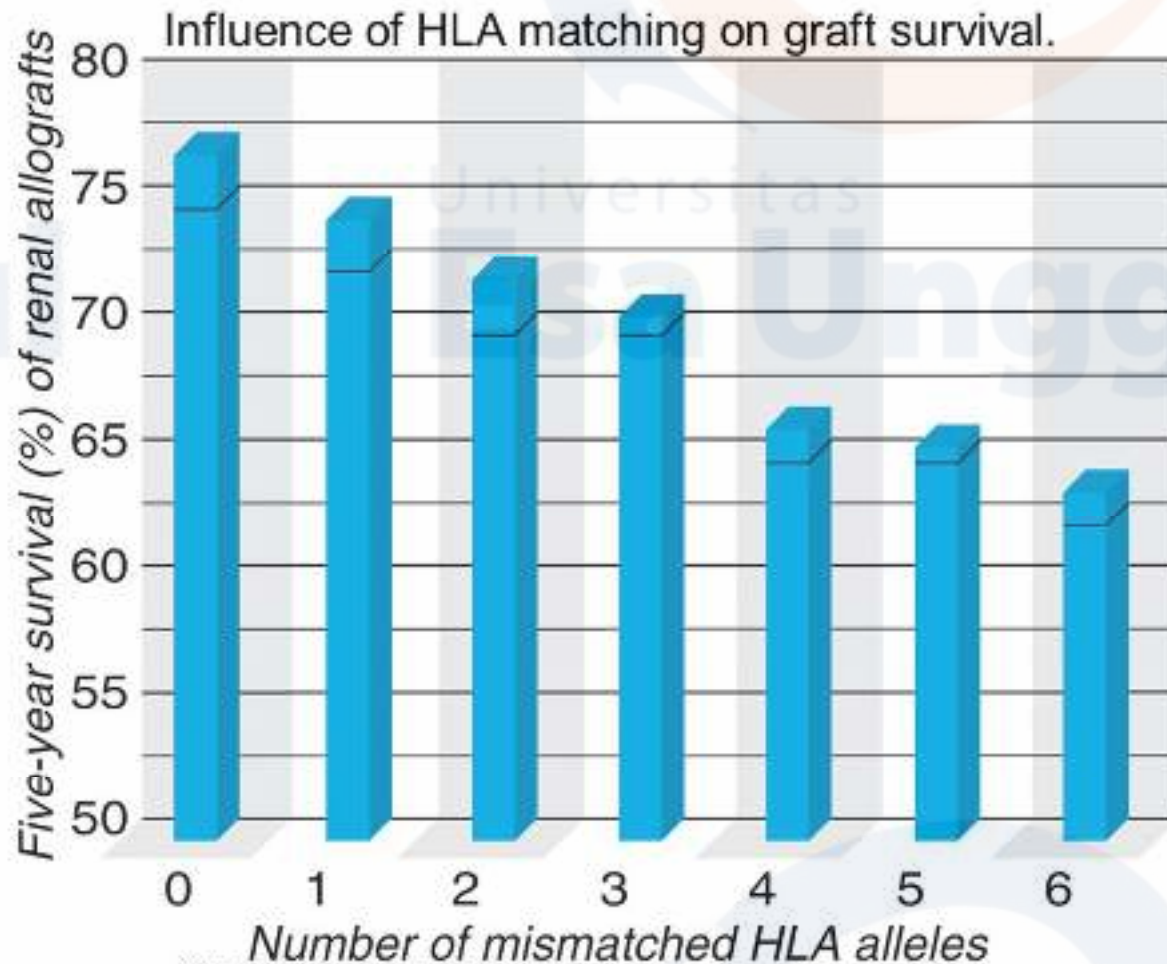
Protein HLA ini diturunkan dari kedua orang tua (ayah dan ibu)

Protein ini sangat bervariasi → untuk transplantasi harus ada kemiripan HLA yang tinggi antara donor dengan resipien

Uji HLA bisa dilakukan secara serologi maupun dengan metode PCR



Ketidakcocokan HLA akan berakibat pada keberhasilan jaringan transplantasi



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



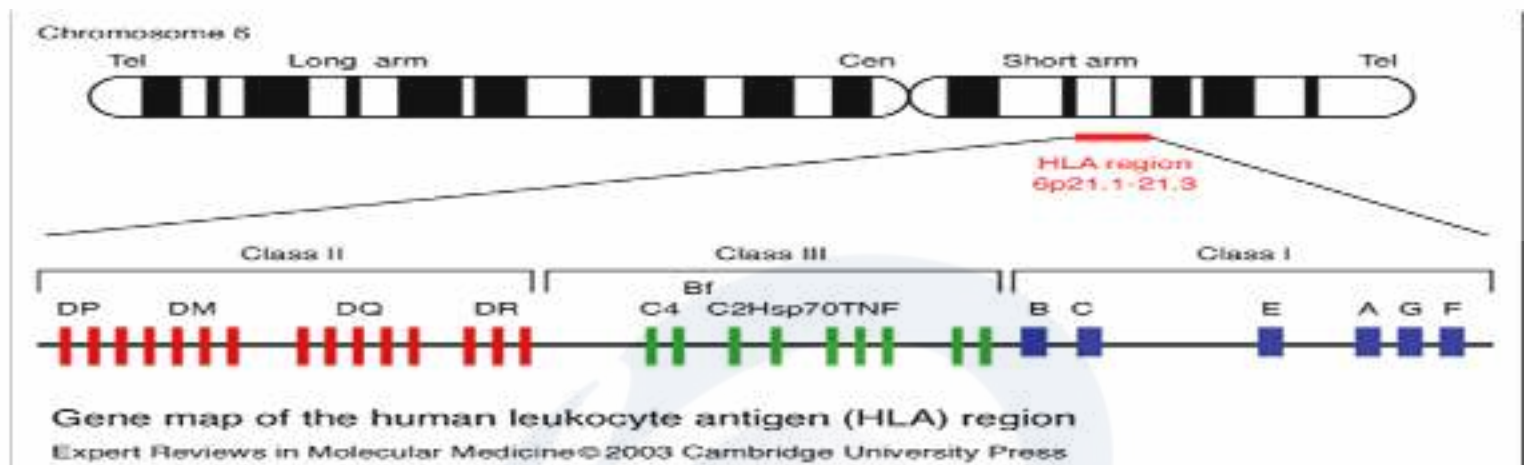
HLA (*Human Leukocyte Antigen*)

Gen HLA terdapat pada kromosom 6 lengan pendek (6p21)

Merupakan penyusun protein MHC pada manusia → MHC pada manusia = HLA

Terdapat 3 daerah, yaitu daerah I, daerah II dan daerah III

- HLA daerah I terdiri dari HLA-A, HLA-B, HLA-C → menyusun MHC I
- HLA daerah II terdiri dari HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DM, HLA-DR → menyusun MHC kelas II
- HLA daerah III terdiri dari C2, dll



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

Hasil uji yang menunjukkan penggumpalan darah menunjukkan adanya ketidakcocokan antara pendonor dengan resipien

Uji dilakukan dengan mencampurkan antara darah pendonor dengan resipien dan diamati apakah terjadi penggumpalan atau tidak

Kecocokan golongan darah untuk transfusi atau tranplantasi organ

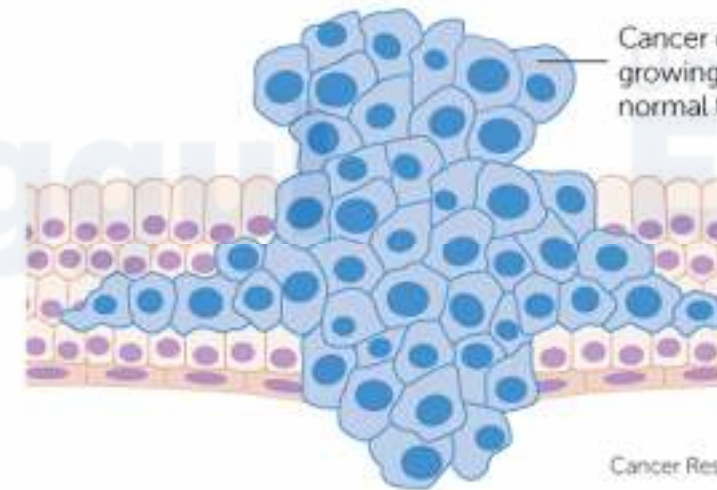
Blood Group	Antigens	Antibodies	Can give blood (RBC) to	Can receive blood (RBC) from
AB	A and B	None	AB	AB, A, B, O
A	A	B	A and AB	A and O
B	B	A	B and AB	B and O
O	None	A and B	AB, A, B, O	O

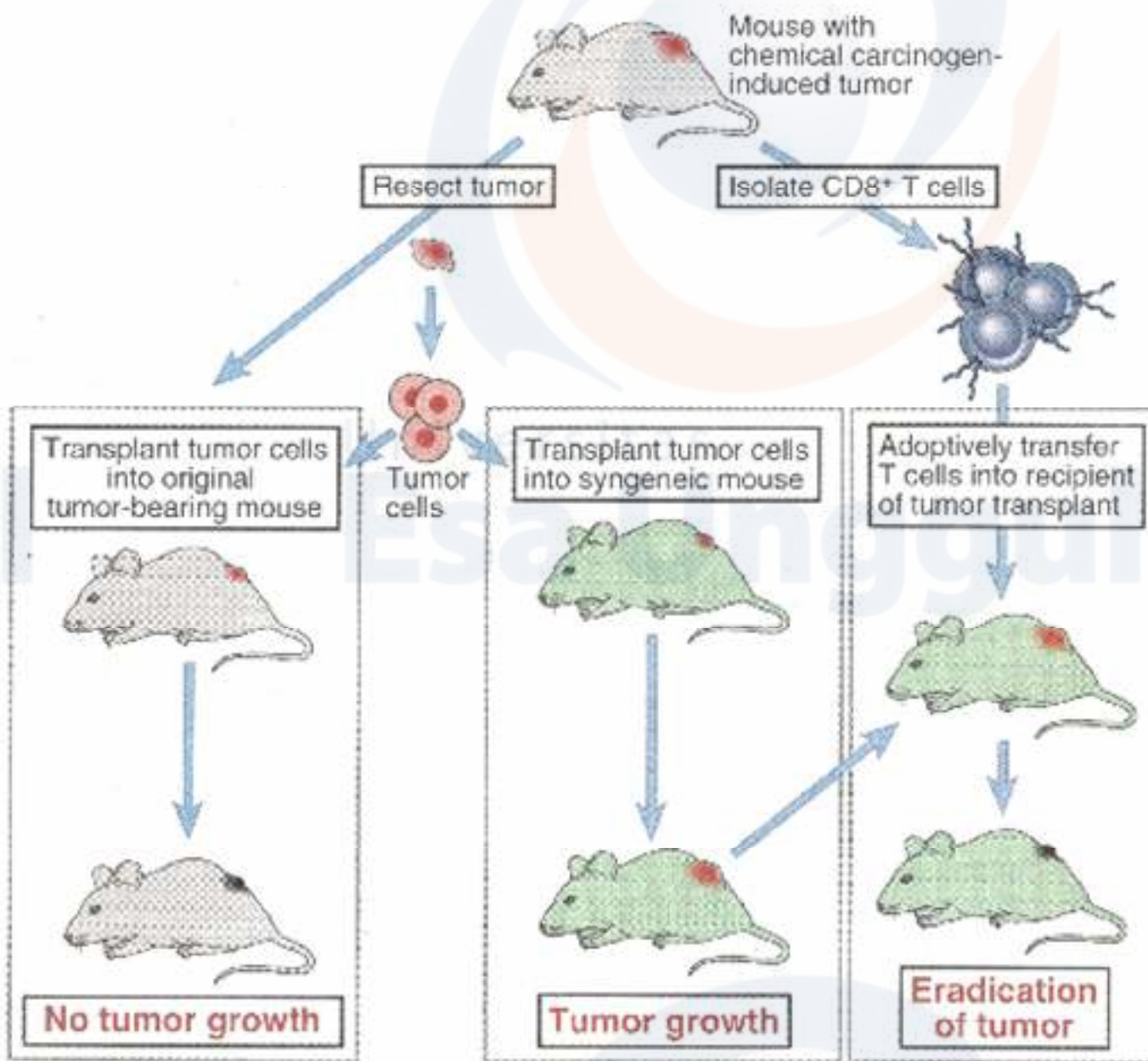
Respon imun tubuh terhadap tumor

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

Meskipun tumor berasal dari sel normal namun terdapat respon imun terhadap tumor ini

Hal ini dibuktikan dengan percobaan menggunakan mencit yang distimulasi untuk menghasilkan tumor





(Abbas, et al, 2013)

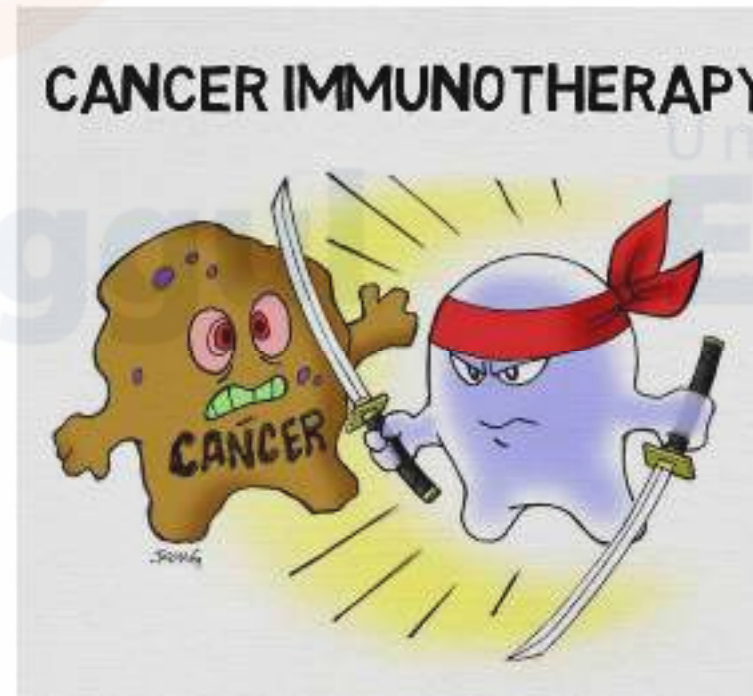
Mengapa sistem imun tidak dapat mengontrol pertumbuhan tumor

Hal ini mungkin disebabkan oleh :

Tumor berasal dari sel normal sehingga sedikit sekali menampilkan antigen asing yang dikenali oleh sistem imun

Pertumbuhan tumor sangat cepat dan meluas, sehingga sulit bagi sistem imun untuk mengontrolnya

Beberapa tumor memiliki kemampuan untuk menghindari respon imun tubuh



Antigen Tumor

Antigen tumor adalah protein yang terdapat pada sel-sel tumor dan dikenali oleh sistem imun

Antigen ini bisa dihasilkan dari :

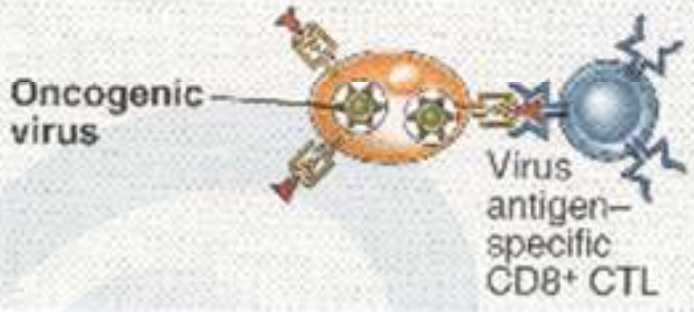
1. Mutasi proto-onkogen karena delesi, translokasi, mutasi dan insersi kromosom virus
2. Ekspresi protein sel yang abnormal → tidak banyak diekspresikan oleh sel normal, contoh : tirosinase yang tidak banyak diekspresikan oleh sel normal
3. Antigen dari virus penyebab tumor → misal antigen dari HPV pada kanker leher rahim
4. Protein yang dihasilkan pada tumor dan pada janin normal, namun tidak pada sel sehat
5. Ekspresi berlebih atau bentuk abnormal dari Glikolipid dan Glikoprotein pada permukaan sel kanker

Antigen-antigen tumor

Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens



Tumor cells expressing different types of tumor antigens



Examples
Various mutant proteins, carcinogen or radiation induced animal tumors, various mutated proteins in melanomas
Oncogene products: Ras, Bcr/Abl fusion; Tumor suppressor products: mutated p53 protein
Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART-1 in melanoma; Aberrantly expressed: Cancer/testis antigens (MAGE, BAGE)
Human papilloma virus E6, E7 proteins in carcinoma; EBNA proteins in EBV-induced lymphomas

Respon imun terhadap tumor

Peran respon imun terhadap tumor didapatkan melalui penelitian **in vitro**, sedangkan secara in vivo masih memerlukan penelitian lebih lanjut

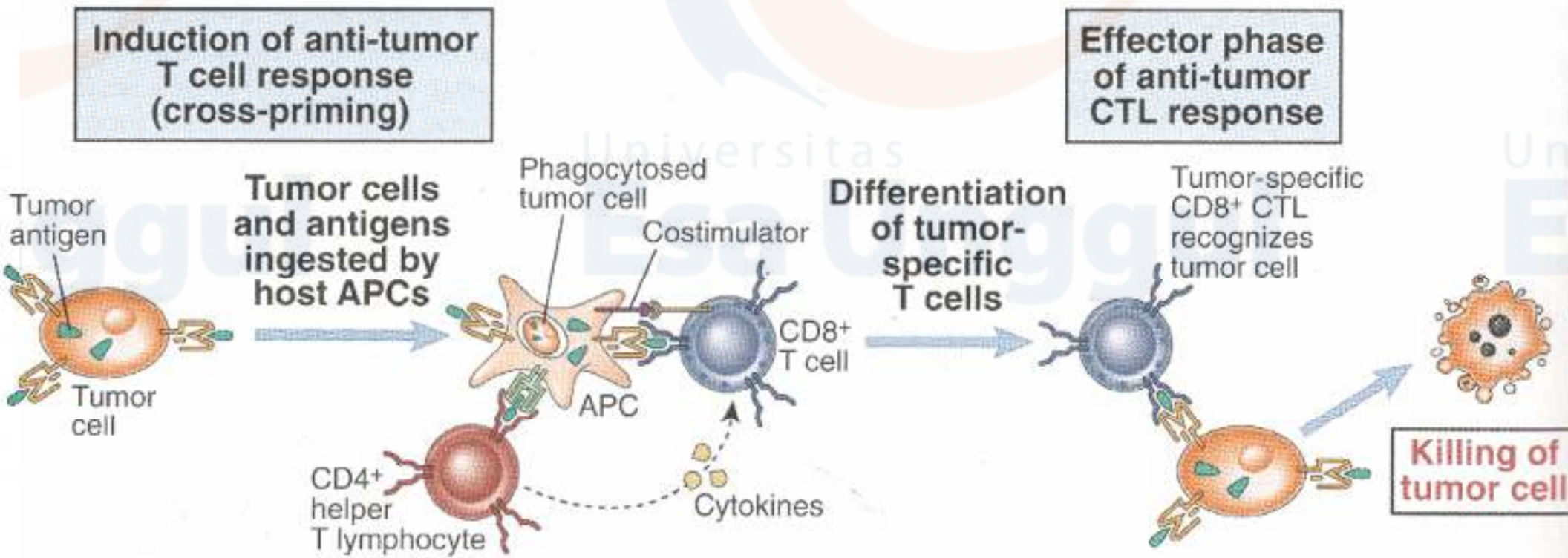
Respon imun non-spesifik/*innate*

- Sel NK dan makrofag dapat membunuh sel tumor (in vitro) namun secara in vivo belum diketahui dengan pasti mekanismenya

Respon imun spesifik/*adaptif*

- Sel limfosit T CD8+ berperan dalam pembunuhan sel tumor
- Peran sel limfosit T CD4+ pada sel tumor belum jelas benar
- Antibodi kemungkinan dapat membunuh sel tumor bekerjasama dengan protein komplemen

Induksi respon sel limfosit T terhadap sel tumor



(Abbas *et al*, 2013)

Mekanisme tumor menghindari respon imun

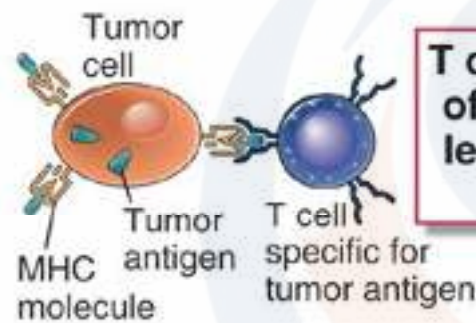
Antigen pada permukaan sel tumor bersifat mirip dengan protein pada sel normal sehingga sel imun tidak mengenalinya

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

dll

Anti-tumor immunity



T cell recognition of tumor antigen leading to T cell activation

Immune evasion by tumors

Failure to produce tumor antigen

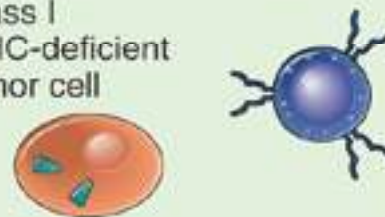
Antigen-loss variant of tumor cell



Lack of T cell recognition of tumor

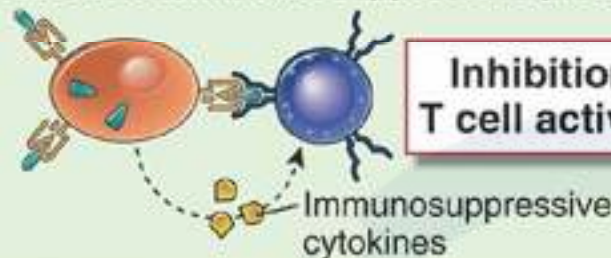
Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing

Class I MHC-deficient tumor cell



Lack of T cell recognition of tumor

Production of immunosuppressive proteins



Inhibition of T cell activation

imunoterapi untuk Kanker

Terapi untuk kanker umumnya menggunakan obat-obatan yang bukan hanya membunuh sel kanker, tetapi juga sel sehat

Sehingga hal ini akan merugikan penderita

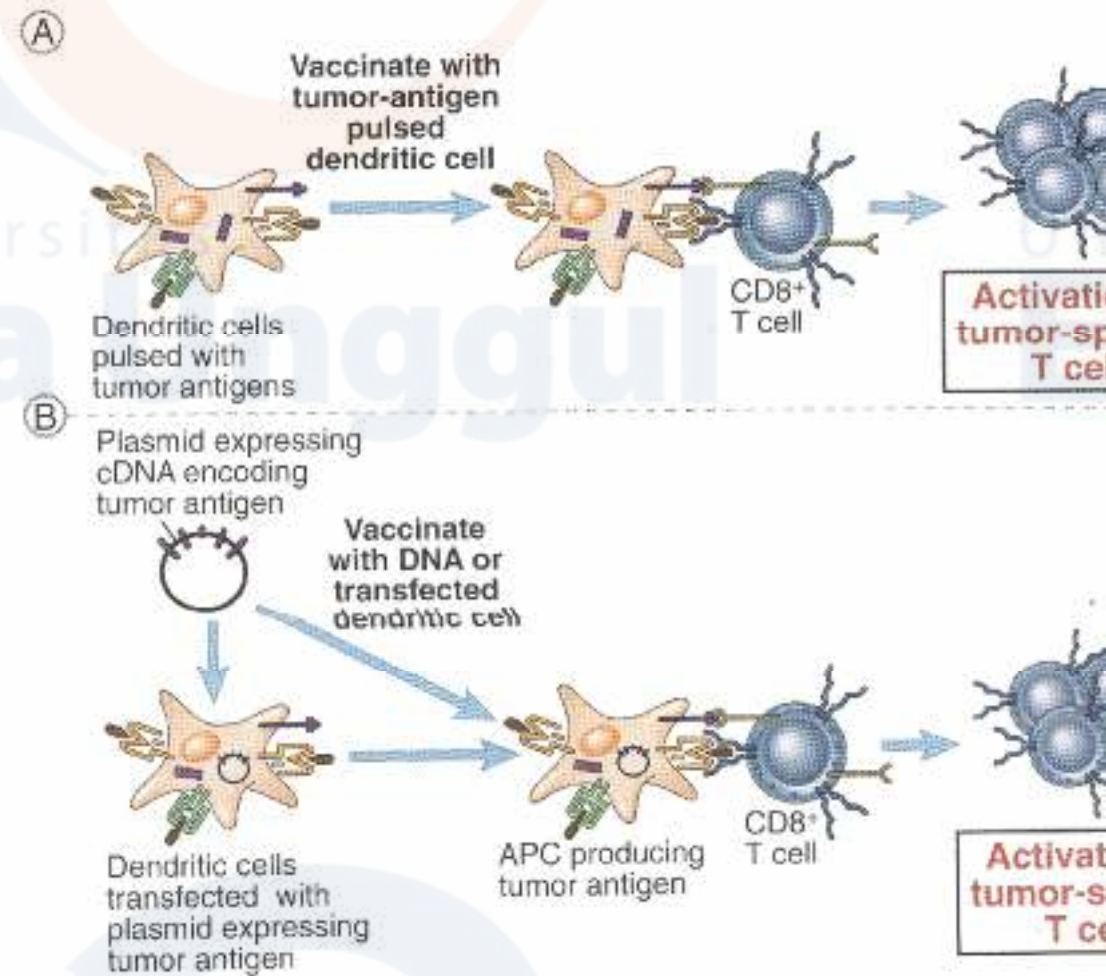
Sistem imun penderita dapat digunakan untuk terapi kanker

Yaitu dengan cara

1. Meningkatkan respon imun terhadap kanker
2. Memasukkan antibodi atau limfosit T spesifik terhadap kanker

Meningkatkan Respon Imun Terhadap Kanker

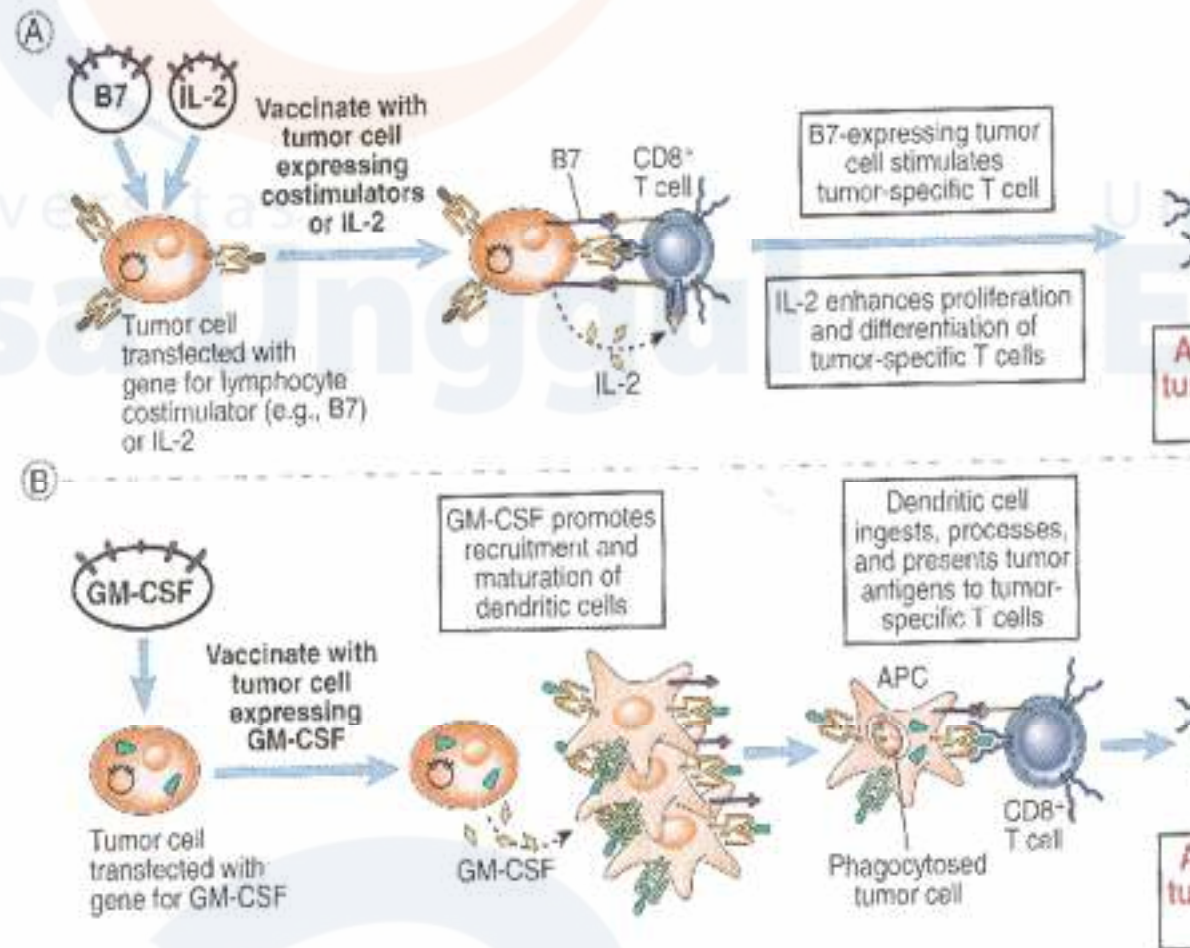
Vaksinasi dengan antigen tumor
atau sel tumor
Sekarang sampai pada tahap
penelitian



(Abbas *et al*, 2013)

Meningkatkan Respon Imun Terhadap Kanker

Memberikan modifikasi genetik pada sel tumor sehingga menghasilkan ko-stimulator dan sitokin yang meningkatkan pembelahan sel-sel limfosit T spesifik terhadap sel tumor



(Abbas *et al*, 2013)

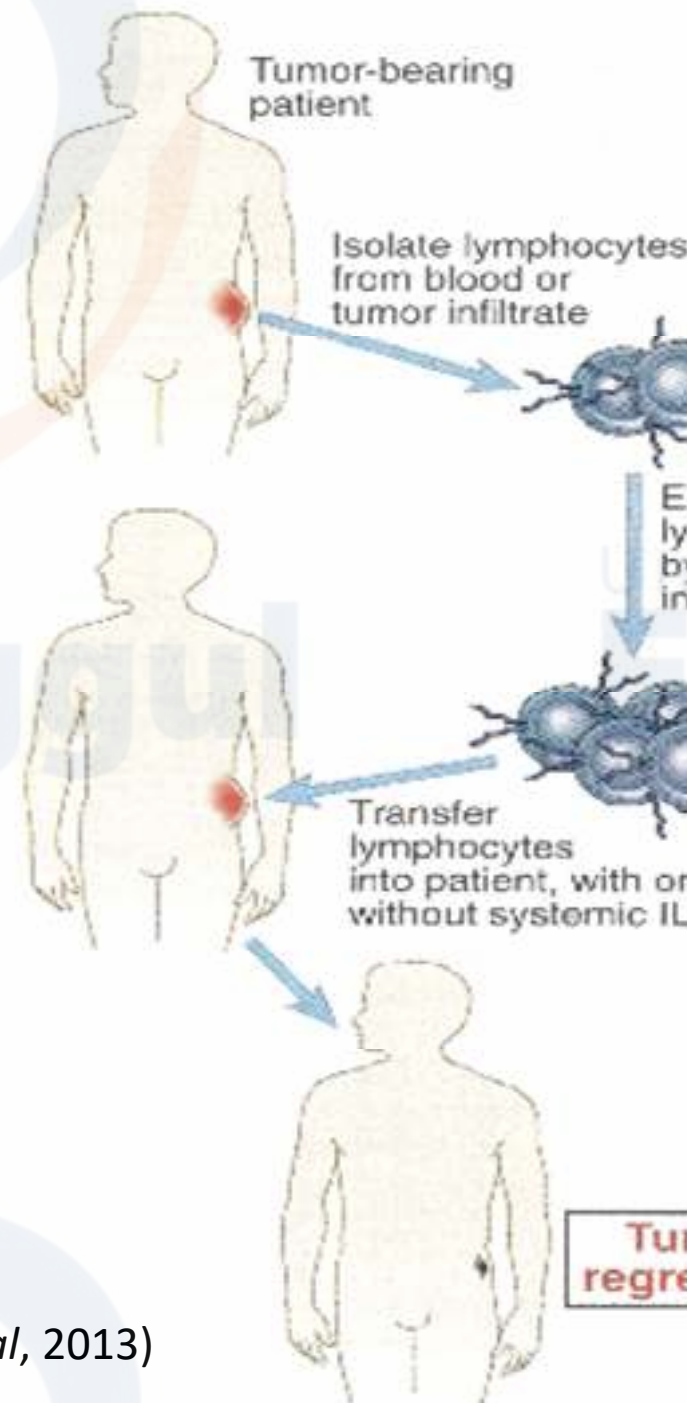
Memasukkan Limfosit T Spesifik Tumor

terapi seluler adoptif

limfosit penderita diperbanyak di laboratorium dengan metode kultur sel ditambah dengan IL-2

sel-sel itu dikembalikan lagi ke dalam tubuh penderita

terapi ini bisa ditambahkan dengan pemberian IL-2



(Abbas *et al*, 2013)