

# IMUNOLOGI TUMOR

ELLYZA NASRUL

- **Populasi sel dg sifat pertumbuhan yg tdk terkendali → ciri dari sel kanker → disebabkan oleh:**
  - 1. Amplifikasi onkogen**
  - 2. Inaktivasi gen supresor**
- **Sel kanker → Disregulasi genetik**

# DISREGULASI GENETIK

**Menyebabkan:**

- 1. Perubahan ekspresi berbagai molekul permukaan**
- 2. Gangguan transkripsi dan translasi protein intraseluler maupun berbagai substansi yg disekresikan → sel / jaringan tumor → berasal dr jaringan sendiri → imunogenik**

# FUNGSI SISTEM IMUN

**Adalah protektif:**

- 1. Mengenal dan menghancurkan sel abnormal sebelum berkembang menjadi tumor**
- 2. Membunuh kalau tumor itu sudah tumbuh**

**→ Peran sistem imun ini disebut:  
Immune surveillance**

# IMMUNE SURVEILLANCE

**Konsep : - Mencegah dan membatasi pertumbuhan tumor**

**→ Sel efektor hrs mampu mengenal dan mem-perantarai/menyebabkan kematian sel tumor**

**Teori yg mendukung:**

- 1. Individu dg imunodefisiensi lebih peka thd pertumbuhan tumor**
- 2. Ada infiltrasi limfosit**
- 3. Tumor dpt membangkitkan respon imun seluler**

# TELAH TERBUKTI BAHWA

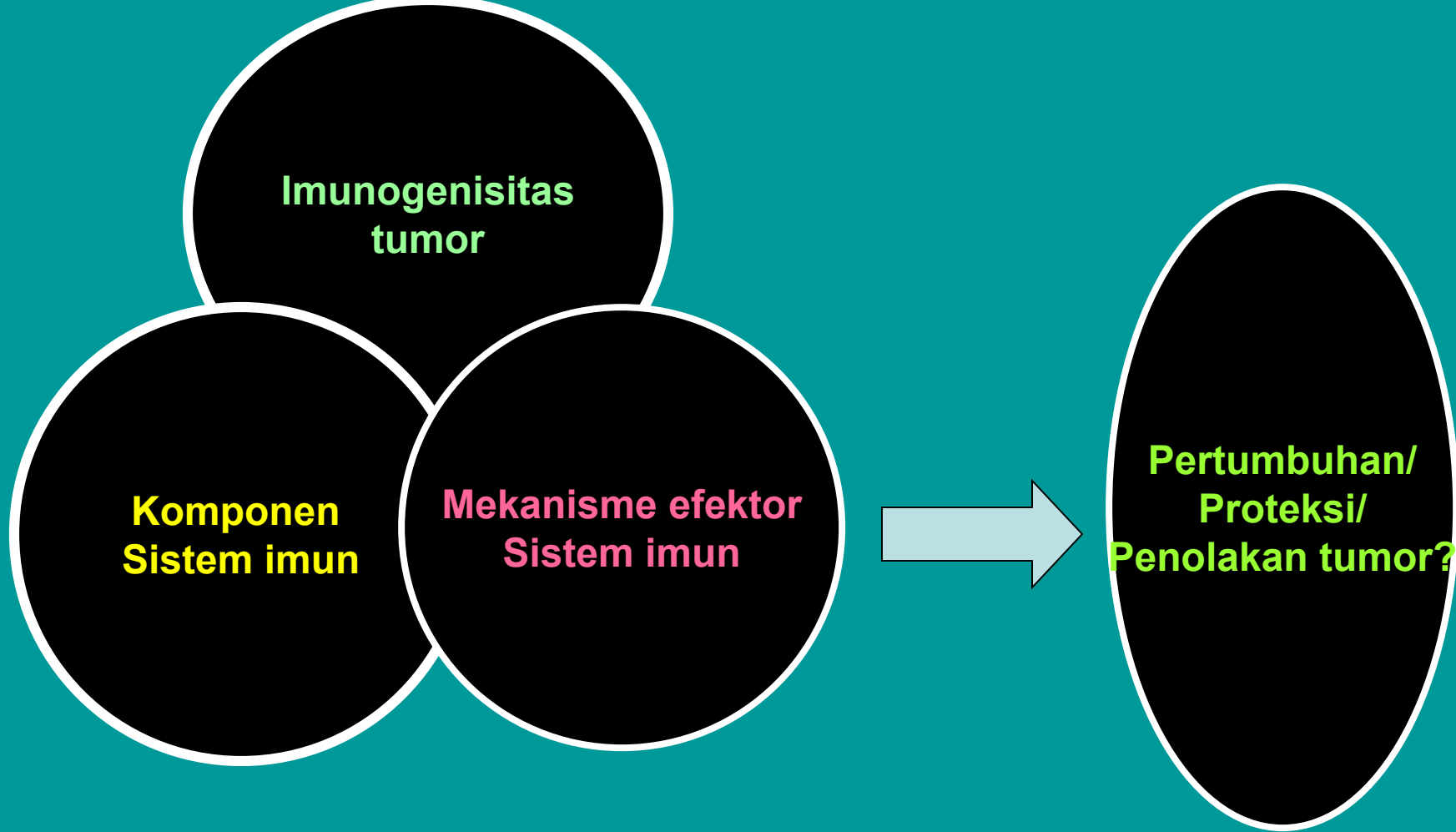
1. Tumor dpt membangkitkan respon seluler spesifik
  2. Antigen tumor dpt dikenal sel Tc melalui MHC kelas I yg diekspresikan secara abnormal / protein mutant
- Mendukung bhw fungsi sel Tc:
1. Surveillance
  2. Menghancurkan sel yg mengandung gen mutan (tumor ganas)

# HIPOTESIS

- 1. Sel tumor memp strukturpermukaan dpt dikenal oleh satu/lebih efektor sistem imun**
- 2. Sel tumor peka thd lisis atau hambatan pertumbuhan oleh satu/lebih mekanisme efektor**
- 3. Satu/lebih efektor hrs mampu msk ke tempat tumor tumbuh**

- 4. Peningkatan kemampuan mekanisme efektor akan menurunkan insidens atau metastasis**
- 5. Penekanan mekanisme efektor oleh karsinogen atau tindakan immunosupresi  
→ meningkatkan insidens / metastasis**
- 6. Perbaiki aktivitas efektor yg tertekan  
→ mengurangi insidens / metastasis tumor**





**INTERAKSI ANTARA KOMPONEN SISTEM IMUN, MEKANISME EFEKTOR  
DAN IMUNOGENISITAS TUMOR**

# ANTIGEN DAN IMUNOGENISITAS TUMOR

**Antigen tumor disebabkan:**

**1. Mutasi dan disregulasi gen → protein baru (neoantigen)**

**2. Virus onkogenik → diekspresikan protein virus**

**→ produk gen tsb dikenal oleh sel T dan B sbg asing**

**Molekul protein (produk gen) merangsang respon imun spesifik dan nonspesifik**

## **IMUNOGENISITAS TUMOR SANGAT TERGANTUNG PD:**

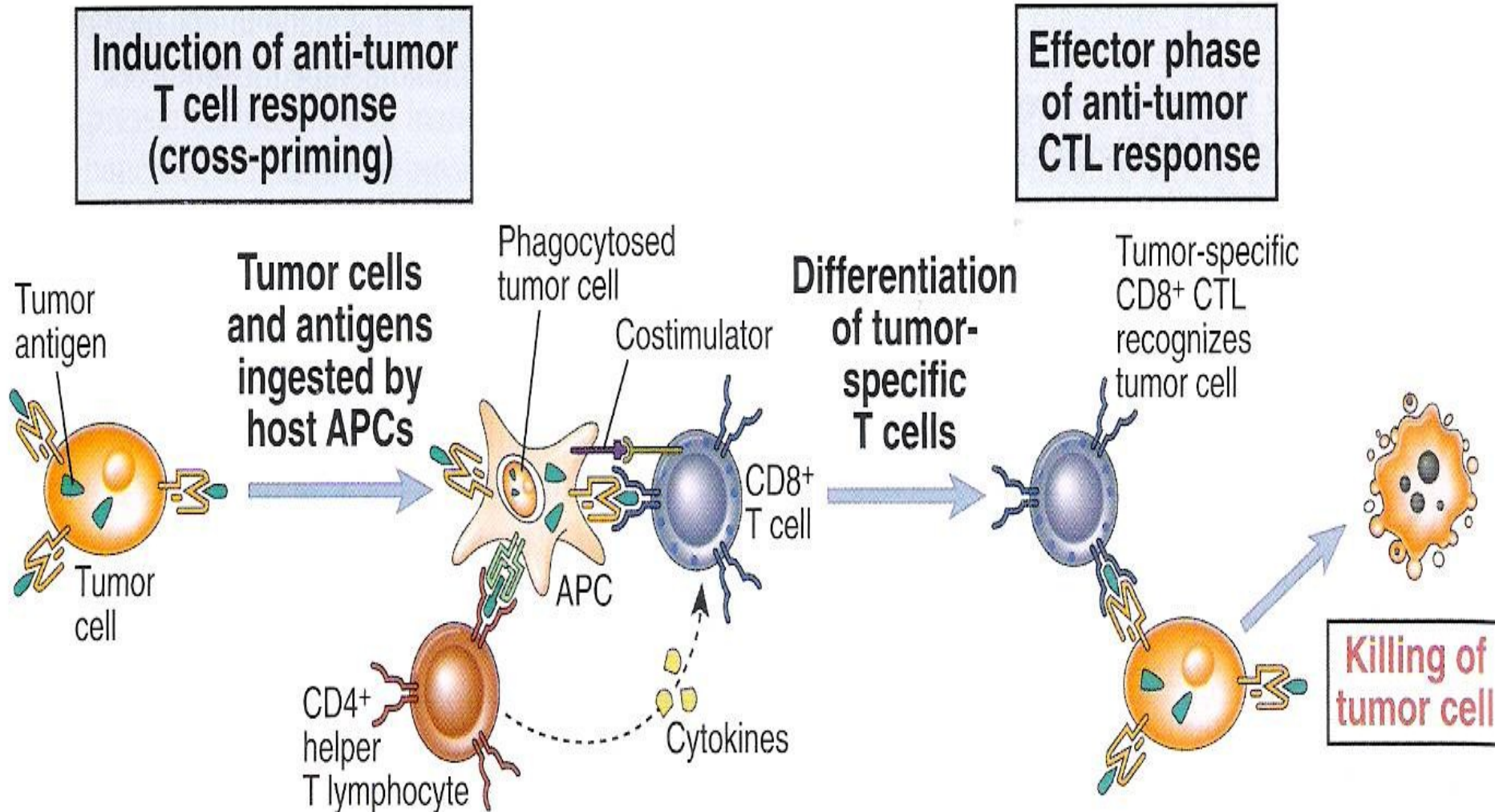
- Bagaimana tumor tsb terbentuk
- Akibat karsinogen → umumnya imunogenik

## **SPESIFISITAS DAN SIFAT IMUNOGENISITAS BERGANTUNG PD:**

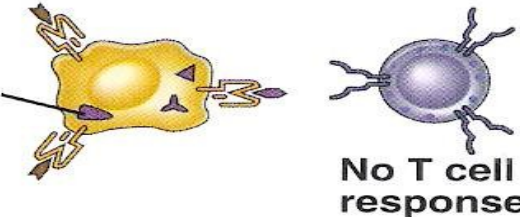
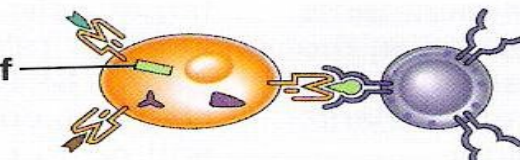
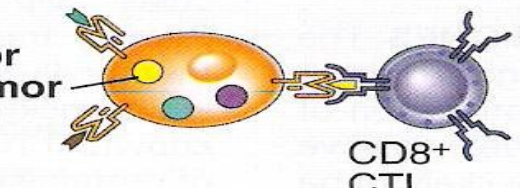

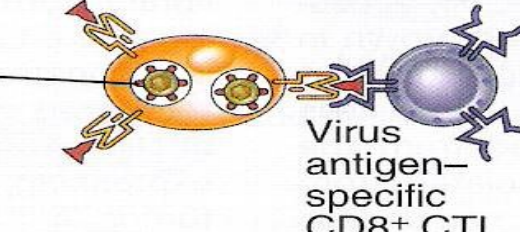
- Potensi karsinogen penyebab transformasi
- Interaksi karsinogen dg sel sasarannya
- Tidak bergantung pd sel dari mana tumor itu berasal

- **Karsinogen yg sama** → 2 jenis tumor primer yg berbeda pd hewan percobaan yg sama → antigen permukaan tumor spesifitas tdk sama dan tidak bereaksi silang
- **Virus** → - Antigen permukaan sama → bereaksi silang , apapun asal selnya
- **Virus berbeda** → Immunogenisitas tumor jaringan yg sama akan berbeda

# Antigen tumor yg dpt dideteksi oleh limfosit T

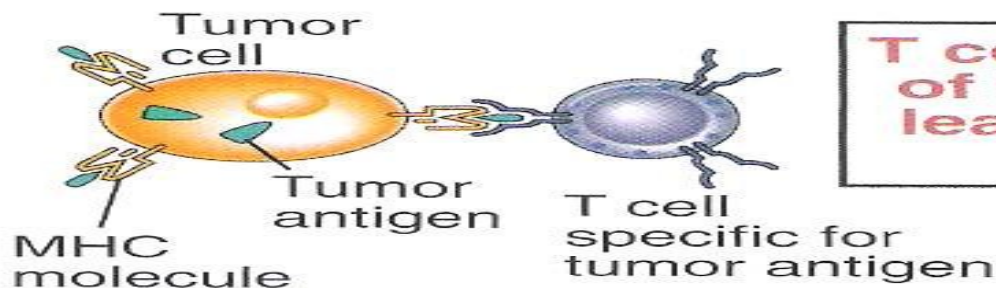


# ANTIGEN TUMOR YANG DIKENAL OLEH SEL-T

Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens	 <p>Normal self protein</p> <p>No T cell response</p>	Examples
	 <p>Mutated self protein</p>	<p>Various mutant proteins in carcinogen or radiation induced animal tumors; various mutated proteins in melanomas</p>
Tumor cells expressing different types of tumor antigens	 <p>Product of oncogene or mutated tumor suppressor gene</p> <p>CD8<sup>+</sup> CTL</p>	<p>Oncogene products: mutated Ras, Bcr/Abl fusion proteins Tumor suppressor gene products: mutated p53 protein</p>
	 <p>Overexpressed or aberrantly expressed self protein</p> <p>CD8<sup>+</sup> CTL</p>	<p>Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART in melanomas. Aberrantly expressed: Cancer/testis antigens (MAGE, BAGE)</p>
	 <p>Oncogenic virus</p> <p>Virus antigen-specific CD8<sup>+</sup> CTL</p>	<p>Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV-induced lymphomas</p>



Anti-tumor immunity



T cell recognition of tumor antigen leading to T cell activation

Failure to produce tumor antigen

Antigen-loss variant of tumor cell



Lack of T cell recognition of tumor

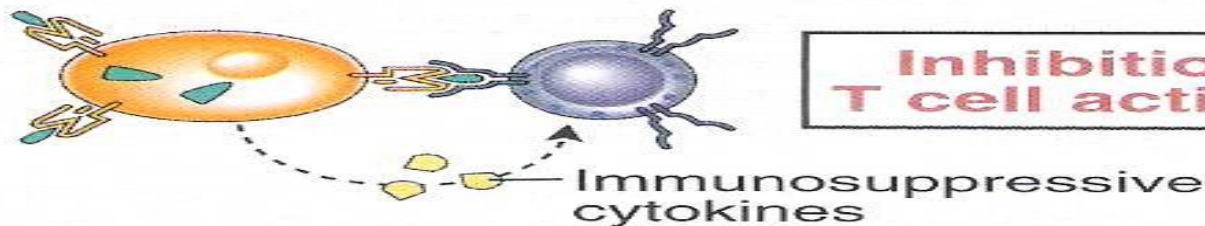
Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing

Class I MHC-deficient tumor cell



Lack of T cell recognition of tumor

Production of immunosuppressive proteins



Inhibition of T cell activation

Immune evasion by tumors

- **DNA maupun RNA virus → terlibat perkembangan tumor**
- **Tumor yg diinduksi virus onkogenik → biasanya mengandung genom provirus terintegrasi dlm genom sel tumor**
- **Sering mengekspresikan protein yg disandi genom virus bersangkutan**



# Contoh virus onkogenik

**1. Human papilloma virus (HPV)**

**HPV E6 dan E7 → kanker serviks**

**2. Virus Epstein Barr (EBV) → Limfoma sel B dan kanker nasofaring**

# ANTIGEN TUMOR YG DIKENAL OLEH Ab

- Beberapa jenis molekul pd permukaan sel tumor → membangkitkan respon Ab
- Ab dpt mengikat antigen tumor → tdk mempunyai potensi protektif
- **Antigen onkofetal:**
  1. Carcino embryonic antigen (CEA)
    - Diekspresikan pd sal cerna, pankreas, hepar, kolon dan payu dara
  2. Alphfetoprotein (AFP)
    - Kadar AFP meningkat pd: Ca hepatoseluler, Germ cell tumor dan kadag - kadang kanker lambung dan pankreas

- **Ca 125 dan Ca19.9:**
  - Diekspresikan kanker ovarium
- **MUC-1:**
  - Diekspresikan kanker payudara

# Tissue specific tumor antigens

Asal jaringan	Tumor	Antigen
Limfosit B	Leukemia sel B dan limfoma	CD10 (CALLA) Imunoglobulin
Limfosit T	Leukemia sel T dan limfoma	IL-2R (rantai- $\alpha$ ) TCR, CD45R, CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
Prostat	Karsinoma prostat	PSA, PAP
Neural crest derived	Melanoma	S-100
Sel epitel	Karsinoma	Sitokeratin

# **Makna klinik tissue specific differentiation antigen**

- 1. Menentukan diagnosis**
- 2. Sasaran untuk imunoterapi**

TERIMA KASIH