

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

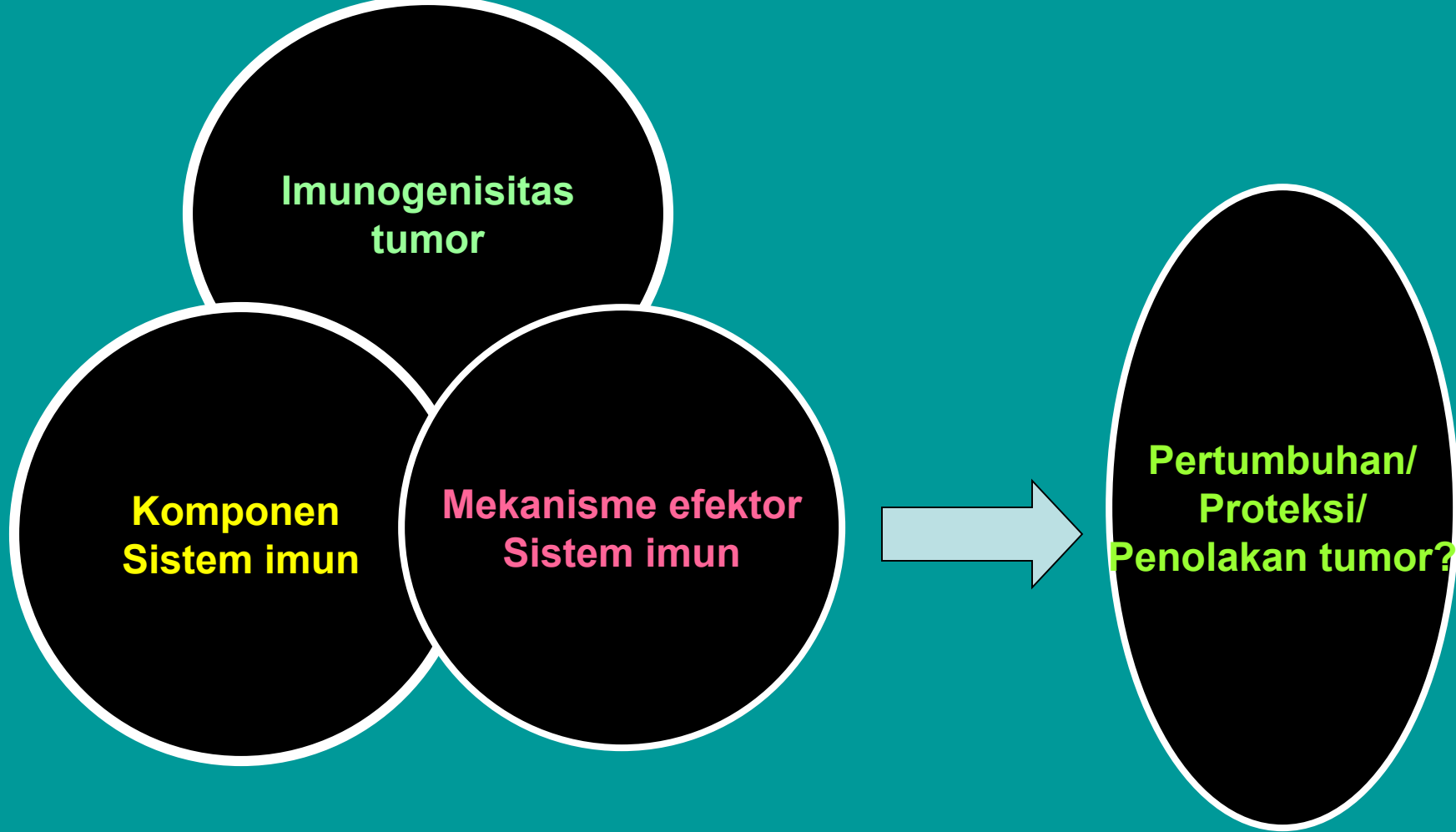
TELAH TERBUKTI BAHWA

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:

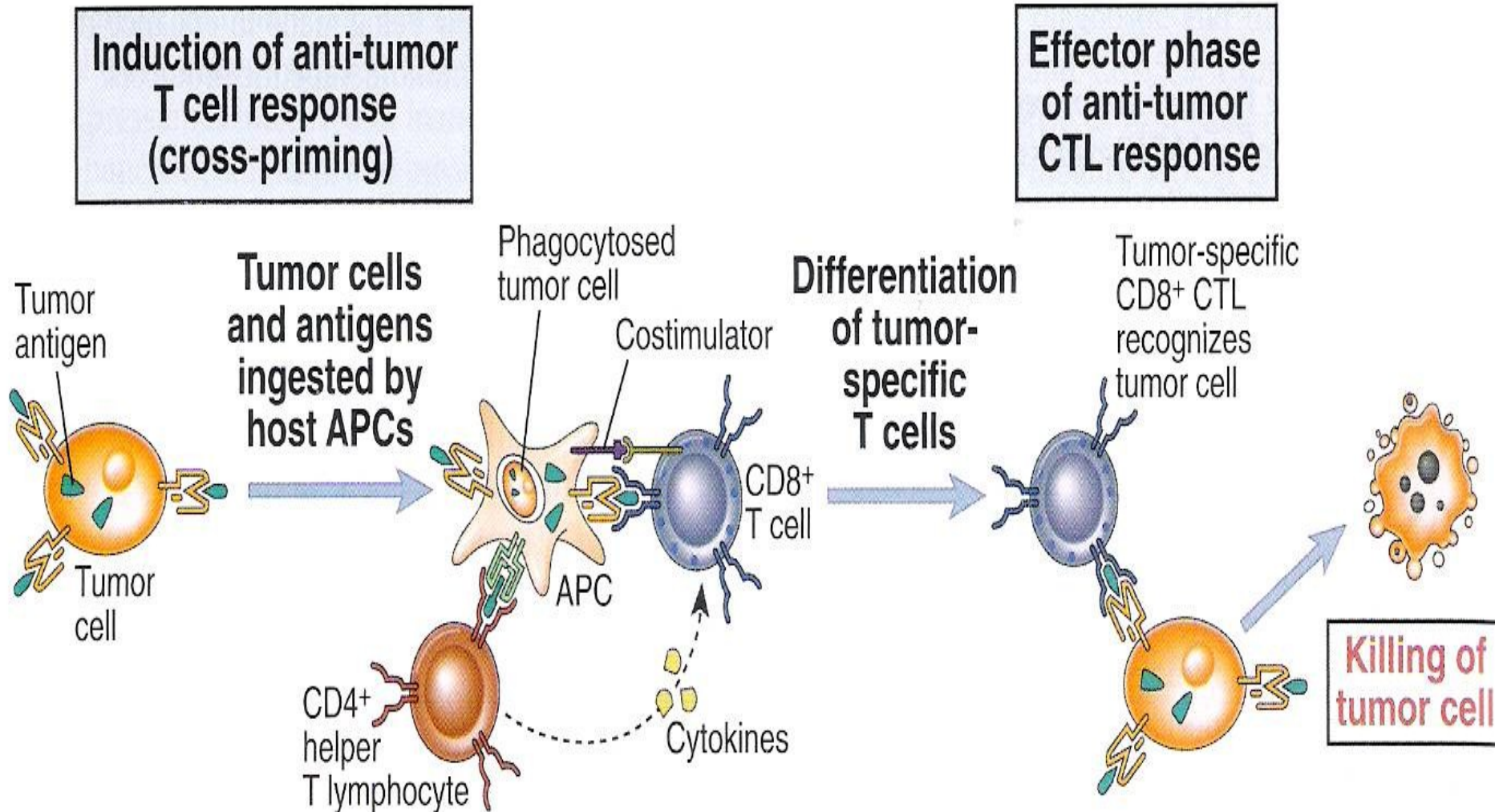
- Bagaimana tumor tsb terbentuk
- Akibat karsinogen → umumnya imunogenik

SPESIFISITAS DAN SIFAT IMUNOGENISITAS BERGANTUNG PD:

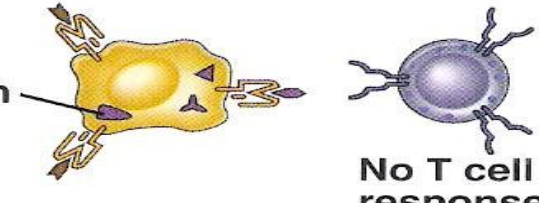
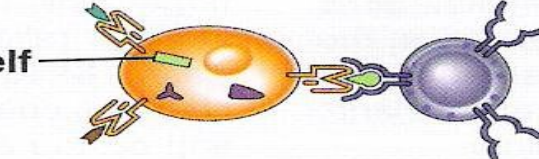
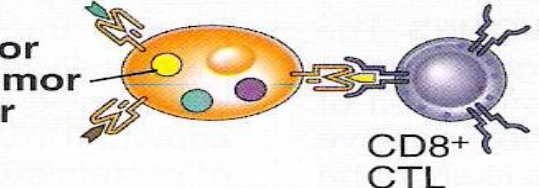
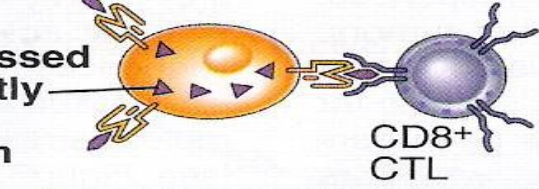
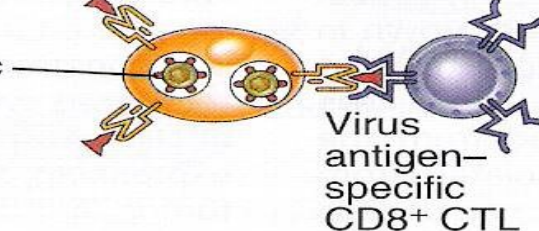
- Potensi karsinogen penyebab transformasi
- Interaksi karsinogen dg sel sasarannya
- Tidak bergantung pd sel dari mana tumor itu berasal

- **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

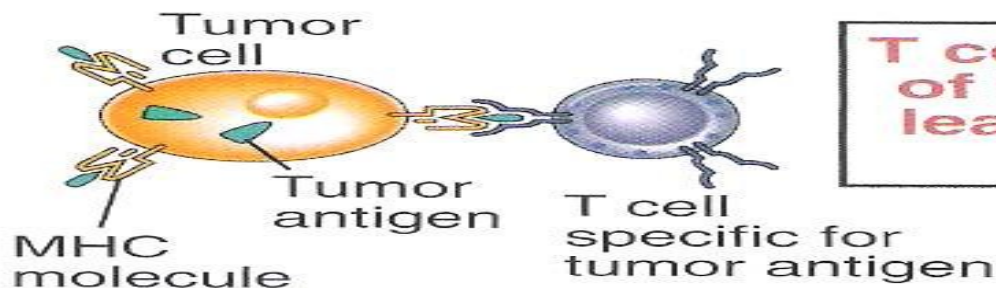
Antigen tumor yg dpt dideteksi oleh limfosit T



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
Tumor cells expressing different types of tumor antigens	 <p>Mutated self protein</p>	Various mutant proteins in carcinogen or radiation induced animal tumors; various mutated proteins in melanomas
	 <p>Product of oncogene or mutated tumor suppressor gene</p> <p>CD8⁺ CTL</p>	Oncogene products: mutated Ras, Bcr/Abl fusion proteins Tumor suppressor gene products: mutated p53 protein
	 <p>Overexpressed or aberrantly expressed self protein</p> <p>CD8⁺ CTL</p>	Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART in melanomas. Aberrantly expressed: Cancer/testis antigens (MAGE, BAGE)
	 <p>Oncogenic virus</p> <p>Virus antigen-specific CD8⁺ CTL</p>	Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV-induced lymphomas

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

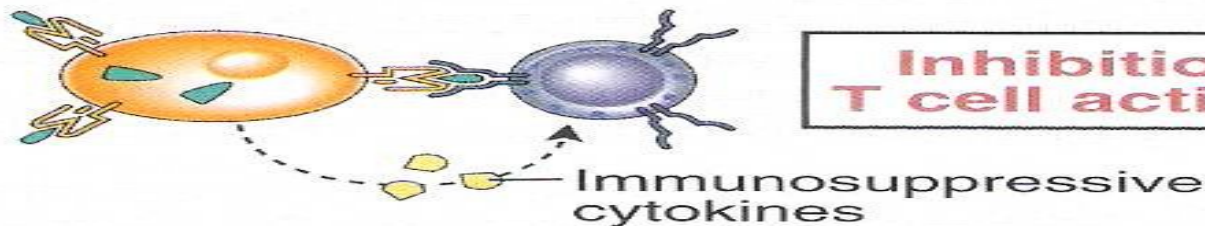
Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing

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- α) TCR, CD45R, CD4 ⁺ /CD8 ⁺
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