

IMUNOTERAPI DAN CHECKPOINT IMUN: MEMBUKA POTENSI SISTEM IMUN UNTUK MENGATASI KANKER

IMMUNOTHERAPY AND IMMUNE CHECKPOINTS: UNLOCKING THE IMMUNE SYSTEM'S POTENTIAL TO TREAT CANCER

Olivia Putri Febrina¹, Nabila Wine Athalia², Abdah Zhafirah Ramadhani², Ulfa Hanum Pratiwi²,
Debie Rizqoh^{2*}

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Jalan WR. Supratman,
Kota Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

²Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Jalan WR. Supratman,
Kota Bengkulu, Bengkulu, Indonesia. *e-mail: debierizqoh@unib.ac.id

(Naskah disubmit: 24 September 2025. Direvisi: 10 Oktober 2025. Disetujui: 30 Oktober 2025)

Abstrak. Terapi kanker konvensional seperti pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi seringkali memberikan hasil yang terbatas dan berdampak pada kualitas hidup pasien. Dalam beberapa tahun terakhir, imunoterapi berbasis immune checkpoint inhibitors (ICIs) telah muncul sebagai pendekatan baru yang menjanjikan. Molekul checkpoint seperti PD-1, PD-L1, dan CTLA-4 diketahui memainkan peran penting dalam menekan respons imun terhadap tumor, dan menjadi target utama dalam terapi berbasis ICIs. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme kerja checkpoint imun, efektivitas terapi ICIs, serta tantangan yang masih dihadapi dalam praktik klinis. Kajian dilakukan melalui telaah literatur terhadap publikasi ilmiah. Hasil menunjukkan bahwa terapi ICIs seperti ipilimumab dan pembrolizumab efektif meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival* pada berbagai jenis kanker, khususnya melanoma dan kanker paru non-sel kecil. Kombinasi dua ICIs juga menunjukkan efek sinergis yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi, seperti dibuktikan dalam uji klinis CheckMate 067 dan KEYNOTE-024. Meskipun menjanjikan, terapi ini belum sepenuhnya efektif pada semua pasien karena adanya resistensi imun, efek samping autoimun, serta heterogenitas tumor dan mikro lingkungan imun yang kompleks. Pengembangan strategi terapi kombinasi, penyesuaian dosis dan jadwal, serta pendekatan yang lebih personal berbasis biomarker diperlukan untuk mengoptimalkan manfaat klinis dan memperluas cakupan terapi. Kesimpulannya, immune checkpoint inhibitors memiliki potensi besar dalam terapi kanker masa depan dan terus dikembangkan menuju pendekatan yang lebih efektif dan individual.

Kata kunci: Imunoterapi, checkpoint imun, kanker

Abstract. Conventional cancer therapies, such as surgery, chemotherapy, and radiation therapy, often produce limited results and negatively affect patients' quality of life. In recent years, immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors (ICIs) has emerged as a promising new approach. Immune checkpoint molecules, such as PD-1, PD-L1, and CTLA-4, play a crucial role in suppressing the immune response to tumors, making them primary targets in ICI therapy. This study examines the mechanisms of immune checkpoints, the efficacy of ICI therapy, and the remaining challenges in clinical practice. The review was conducted through a literature review of scientific publications and the latest clinical trial results. The results demonstrate the efficacy of ICIs, such as ipilimumab and pembrolizumab, in improving overall and progression-free survival rates across various types of cancer, particularly melanoma and non-small cell lung cancer. Combining two ICIs has been shown to have higher synergistic effects than monotherapy, as demonstrated in the CheckMate 067 and KEYNOTE-024 clinical trials. Despite its promise, this therapy is not fully effective in all patients due to immune resistance, autoimmune side effects, and the complexity of tumor heterogeneity and the immune microenvironment. Therefore, combination therapy strategies, dose adjustments, schedule modifications, and personalized approaches based on biomarkers are needed to optimize clinical benefits and expand the scope of therapy. In conclusion, ICIs hold great potential for future cancer therapies and are being developed to be more effective and personalized.

Keywords: Immunotherapy, immune checkpoint, cancer

PENDAHULUAN

Immune checkpoint merupakan molekul regulator yang diekspresikan pada permukaan sel imun,

dengan menyeimbangkan aktivasi dan inhibisi respon imun, sehingga mencegah terjadinya autoimunitas



akibat serangan terhadap sel-sel normal tubuh sendiri.¹ Dalam konteks fisiologis, molekul *immune checkpoint* seperti PD-1, PD-L1, dan CTLA-4 berperan sebagai pengatur negatif sistem imun dengan menghambat aktivasi berlebihan sel T setelah pengenalan antigen. Mekanisme ini berfungsi untuk mencegah respons imun yang berlebihan dan mengurangi risiko kerusakan jaringan akibat inflamasi yang tidak terkontrol.²

Namun, mekanisme ini sering dimanfaatkan oleh sel kanker untuk menghindari deteksi dan eliminasi oleh sistem imun. Sel tumor dapat mengekspresikan ligan *checkpoint* seperti PD-L1, yang berikatan dengan reseptor PD-1 pada sel T, sehingga menghambat aktivitas sitotoksik limfosit T dan memungkinkan sel kanker bertahan serta berkembang tanpa hambatan dari respons imun.³ Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam mengenai peran *immune checkpoint* menjadi sangat krusial, tidak hanya dalam konteks fisiologi sistem imun, tetapi juga sebagai target strategis dalam pengembangan terapi *imunoterapi* kanker. Pendekatan ini, khususnya melalui penggunaan *immune checkpoint inhibitor (ICI)*, telah merevolusi paradigma pengobatan berbagai jenis kanker dalam satu dekade terakhir.¹

Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan yang cukup besar telah dicapai khususnya di bidang pengobatan yang dipersonalisasi, dan terapi kanker. Pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi telah menjadi pengobatan utama untuk kanker tetapi memiliki efek terbatas dan dapat berdampak besar pada kualitas hidup. Profil molekuler telah membantu mengubah prospek pasien dengan kanker dengan mengidentifikasi tanda-tanda molekuler dan genetik yang memungkinkan ahli onkologi memberikan perawatan yang sangat spesifik untuk tumor.⁴

Imunoterapi seperti *Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)*, antagonis yang dapat mengikat molekul *checkpoint* secara kompetitif, seperti PD-1/PD-L1 dan CTLA4/B7, terdiri dari strategi antitumor utama dalam *imunoterapi*.⁵ ICIs telah menunjukkan potensi besar dalam pengobatan tumor metastasis lanjut dan sangat imunogenik seperti melanoma atau karsinoma sebagai *imunoterapi* aktif yang paling umum. Selain itu, berdasarkan *Immune Checkpoint Inhibitors*, beberapa strategi pengobatan kanker sedang dalam uji klinis, termasuk antibodi pemblokiran untuk CTLA-4 dan antibodi anti-PD-1, uji klinis tersebut menunjukkan efek tumor yang lebih baik. Dengan ditemukan adanya peningkatan pada *Immune Checkpoints* dan pengembangan antagonis, *imunoterapi* berbasis ICIs sebagai strategi terapi tumor akan menjadi pilihan penting untuk pengobatan tumor.⁶

Namun, hasil dan efektivitas ICIs terhadap tumor masih belum sepenuhnya memuaskan. Meskipun penggunaan ICIs dalam dunia klinis cukup luas, terdapat beberapa faktor yang menyebabkan ICIs kurang efektif. Di antaranya adalah risiko munculnya penyakit autoimun, serta adanya data yang menunjukkan bahwa ada sebagian pasien berada dalam keadaan toleransi terhadap ICIs, sehingga tidak mendapat manfaat dari pengobatan ICIs.⁶ Oleh karena itu, tulisan ini bertujuan untuk memberikan gambaran

mengenai kemajuan terkini dalam pemanfaatan *immune checkpoint* dalam mengobati kanker serta menguraikan potensi dan juga tantangan yang masih perlu diatasi guna mengembangkan strategi *imunoterapi* yang lebih efektif.

METODE

Studi ini dilaksanakan dengan metode telaah literatur (*literatur review*) dengan mencari literatur terkait topik dengan kata kunci yang digunakan yaitu: *immune checkpoint, immunotherapy, cancer treatment, personalized therapy*. Pencarian literatur terkait dilakukan melalui Google Scholar dan Pubmed. Setelah itu penulis mendownload artikel yang dapat diakses secara *fulltext* dan mengkaji literatur tersebut hingga kemudian menjadi telaah literatur. Kriteria inklusi pada penelitian ini berupa literatur diterbitkan dalam 5 tahun terakhir, berbahasa inggris, dapat diakses dengan *full text*, penelitian menggunakan data primer dan menggunakan sampel manusia, serta jurnal yang berfokus pada *imunoterapi* berbasis *immune checkpoint* pada kanker. Sedangkan kriteria eksklusi adalah hanya tersedia abstrak dan menjelaskan *imunoterapi* untuk penyakit selain kanker.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sejumlah penelitian klinis telah membuktikan bahwa penggunaan *immune checkpoint inhibitors (ICIs)* memberikan manfaat terapeutik yang nyata dalam penanganan berbagai jenis kanker. Melalui sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi penggunaan ICIs secara signifikan meningkatkan *overall survival (OS)* dan *progression-free survival (PFS)* pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil stadium lanjut (NSCLC), melanoma, serta karsinoma sel ginjal (RCC), terutama pada kelompok pasien dengan ekspresi PD-L1 tinggi. Hasil tersebut menegaskan efektivitas *checkpoint inhibitor* sebagai bagian dari terapi lini pertama dalam sejumlah kanker padat yang bersifat agresif.⁷

Temuan serupa disampaikan oleh Kong et al. (2024)⁸ dalam ulasan komprehensif mereka yang merangkum berbagai uji klinis terkini. Salah satunya adalah studi fase II yang menunjukkan bahwa retifanlimab—sebuah antibodi monoklonal PD-1—memiliki aktivitas anti-tumor yang menjanjikan terhadap melanoma, NSCLC, dan RCC. Selain itu, uji klinis *CheckMate 649* membuktikan bahwa kombinasi nivolumab dan kemoterapi dapat memperpanjang OS pada pasien dengan kanker lambung lanjut, kanker sambungan gastroesofageal, serta adenokarsinoma esofagus. Studi lainnya, yakni *KEYNOTE-189* dan *KEYNOTE-407*, juga mencatat bahwa kombinasi pembrolizumab dan kemoterapi menghasilkan peningkatan OS dan PFS yang bermakna dibandingkan kemoterapi tunggal pada pasien dengan kanker paru-paru metastatik tipe skuamosa. Secara keseluruhan, hasil-hasil tersebut memperkuat ICIs sebagai strategi

terapi yang efektif dan adaptif dalam pengobatan. Penggunaan *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) telah membawa perubahan signifikan dalam terapi kanker, dengan beberapa kasus menunjukkan keberhasilan luar biasa. Sebagai contoh, penggunaan ipilimumab, sebuah inhibitor CTLA-4, pada pasien melanoma metastatik telah menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup yang signifikan, menjadikannya terapi pertama yang memberikan manfaat kelangsungan hidup pada kanker yang sulit diobati ini. Demikian pula, nivolumab, inhibitor PD-1, telah menunjukkan efikasi dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru non-sel kecil dan kanker ginjal, dengan meningkatkan respons imun antitumor dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien.⁹ Namun, meskipun keberhasilan ini, penggunaan ICIs juga menghadapi berbagai tantangan. Salah satu tantangan utama adalah variabilitas respons antar pasien, di mana sebagian pasien tidak menunjukkan respons yang signifikan terhadap terapi ini, fenomena yang dikenal sebagai resistensi primer. Selain itu, beberapa pasien yang awalnya merespons terapi dapat mengalami resistensi sekunder, di mana kanker kembali berkembang setelah periode remisi. Faktor-faktor seperti rendahnya imunogenisitas tumor, keberadaan sel imun supresif dalam lingkungan mikro tumor, dan mutasi genetik tertentu dapat berkontribusi terhadap resistensi ini.⁹ Selain resistensi, ICIs juga dapat menyebabkan efek samping yang signifikan, dikenal sebagai kejadian merugikan terkait imun (*immune-related adverse events/irAEs*). Efek samping ini dapat mempengaruhi berbagai organ dan sistem tubuh, termasuk kulit, saluran pencernaan, hati, dan sistem endokrin, dan dalam beberapa kasus dapat mengancam jiwa. Penanganan *irAEs* sering memerlukan penghentian terapi dan penggunaan imunosupresan, yang dapat mengurangi efektivitas pengobatan.^{9,10}

Mekanisme imun dan checkpoint imun

Sistem imun memiliki peran fundamental dalam mempertahankan tubuh dari berbagai ancaman, termasuk sel-sel abnormal seperti kanker. Mekanisme ini dikenal sebagai *imunosurveillance*, yakni proses di mana komponen imun, terutama sel T sitotoksik, mengenali dan membasmis sel-sel yang mengalami mutasi genetik atau memperlihatkan ciri-ciri yang tidak lazim. Dalam lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment/TME*), sel-sel imun seperti sel T, sel natural killer (NK), makrofag, dan sel dendritik bekerja secara sinergis untuk mengidentifikasi antigen tumor dan memicu respon imun yang ditargetkan. Namun demikian, banyak jenis kanker mampu menghindari deteksi sistem imun melalui berbagai mekanisme, termasuk mengekspresikan molekul checkpoint imun seperti PD-L1 atau menghasilkan lingkungan yang imunosupresif, sehingga menyebabkan penurunan aktivasi dan efektivitas sel-sel imun.¹¹ Mengatasi hambatan ini, pendekatan imunoterapi berbasis *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) dikembangkan. ICIs bekerja dengan memblokir interaksi antara molekul penghambat (seperti PD-1/PD-L1 dan CTLA-4)

berbagai kanker solid.⁸ dengan ligannya, yang biasanya menghambat aktivasi sel T. Dengan menghambat jalur ini, ICIs dapat memulihkan kemampuan sel T untuk menyerang dan menghancurkan sel kanker. Terapi ini telah memberikan hasil klinis yang signifikan, terutama pada kanker-kanker yang sebelumnya sulit diobati, seperti melanoma metastatik, kanker paru non-sel kecil, dan karsinoma ginjal.¹¹

Mekanisme checkpoint imun merupakan sistem pertahanan tubuh yang menjaga homeostasis imun dan mencegah autoimunitas. Molekul utama seperti PD-1 dan CTLA-4 berperan dalam mengatur aktivitas sel T, terutama dalam menekan respons terhadap sel tumor. PD-1, dengan domain ITIM dan ITSM, diaktifkan saat berikatan dengan PD-L1 atau PD-L2, memicu rekrutmen fosfatase SHP2 dan SHP1 yang menghambat sinyal dari TCR dan CD28, sehingga menurunkan aktivitas sel T.¹² PD-1 juga menekan jalur PI3K/AKT dengan meningkatkan aktivitas PTEN melalui penghambatan CK2, serta menghambat jalur Ras/MEK/ERK melalui inhibisi PLC γ 1 dan RasGRP1.¹³ Sementara itu, CTLA-4 mengikat CD80/CD86 dengan afinitas lebih tinggi dibandingkan CD28, sehingga menghambat aktivasi sel T lewat jalur ko-stimulatori.¹² CTLA-4 juga berinteraksi dengan SHP2 dan PP2A melalui motif YVKM, menekan jalur RAS/AKT serta fosforilasi ZAP70. Stabilitas ekspresi permukaannya diatur oleh internalisasi melalui adaptor AP-2, di mana fosforilasi pada YVKM dapat mencegah internalisasi dan mempertahankan ekspresi permukaan.¹³

Mekanisme-mekanisme checkpoint imun tersebut dimanfaatkan oleh sel kanker untuk menghindari pengawasan sistem imun secara efektif. Salah satu strategi utama yang digunakan sel tumor adalah mengekspresikan ligan PD-L1 di permukaannya, yang kemudian berikatan dengan PD-1 pada sel T dan mengaktifkan jalur inhibisi, sehingga menekan aktivasi, proliferasi, dan fungsi efektor sel T.¹² Selain itu, sel kanker juga dapat meningkatkan ekspresi ligan CD80/CD86 atau menginduksi ekspresi CTLA-4 pada sel T, yang menyebabkan terganggunya sinyal ko-stimulatori CD28 dan menurunkan respon imun.¹³ Kondisi ini memperkuat terbentuknya lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment/TME*) yang bersifat imunosupresif, ditandai dengan peningkatan ekspresi checkpoint dan rendahnya aktivitas efektor imun. Tidak hanya itu, beberapa sel kanker juga mengalami mutasi atau inaktivasi jalur presentasi antigen dan sinyal interferon gamma, yang semakin memperlemah deteksi oleh sistem imun serta menyebabkan resistensi terhadap terapi checkpoint inhibitor.¹²

Jenis-jenis checkpoint imun

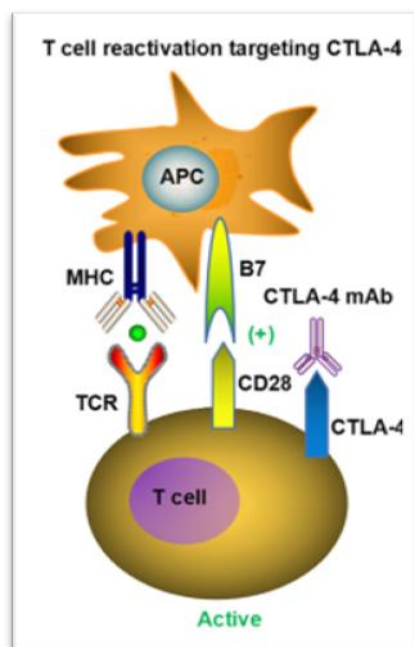
1. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4* (CTLA-4)

Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA-4) merupakan reseptor penghambat yang berada di permukaan sel T. CTLA-4 termasuk kedalam superfamili immunoglobulin, yang menginduksi sel T

untuk memasuki keadaan tidak aktif dengan mengikat ligan B7 yang terletak pada Sel penyaji antigen (APC) (Gambar 1).⁶ CTLA-4 juga mencegah aktivasi sel T melalui jalur CD28. CTLA-4 bersaing dengan molekul campuran alogenik yang distimulasi dengan lini sel limfoblastoid B. Karena CD80 dan CD86 keduanya memberikan sinyal kostimulasi positif melalui CD28,

peran yang dimainkan oleh CTLA-4 dalam penghambatan kompetitif CD28 penting untuk melemahkan aktivasi sel T, sehingga menyempurnakan respons imun.¹⁴ Pada tahun 2011, ipilimumab adalah obat imunoterapi pertama yang menargetkan CTLA-4

kostimulasi CD28 untuk ligan CD80/86. Interaksi dengan CD80 dan CD86 dengan antibodi perlu dihambat untuk memblokir secara optimal proliferasi sel T yang bergantung pada CD28 dalam reaksi limf yang menerima persetujuan FDA untuk mengobati melanoma stadium lanjut. Persetujuan ini diperoleh setelah hasil menggembirakan dari uji klinis acak fase III yang meningkatkan angka harapan hidup pasien dibandingkan dengan terapi standar. Aktivitas antitumor dan manfaat klinis antibodi seperti ipilimumab yang memblokir interaksi CTLA-4 dengan ligan telah dibuktikan.¹⁴



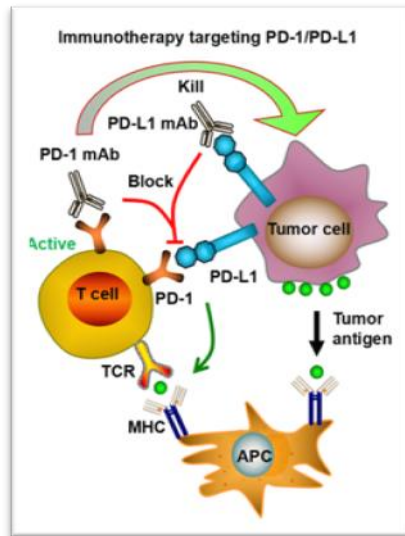
Gambar 1. Mekanisme kerja antibodi monoklonal (mAb) CTLA-4. Penerapan mAb untuk memblokir CTLA-4 dapat menghilangkan efek penghambatannya pada sel T, mengaktifkan kembali proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi limfosit T sitotoksik (CTL), sehingga memberikan efek imun anti-tumor. (Sumber Gambar: Meng et al. 2024)²

2. Programmed Death-1 (PD-1) dan Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)

Programmed Death-1 (PD-1) dan *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) merupakan komponen utama dalam sistem immune checkpoint yang berperan penting dalam regulasi respon imun. PD-1 adalah sebuah reseptor yang diekspresikan pada permukaan limfosit T yang telah teraktivasi, sementara PD-L1 adalah ligan yang dapat ditemukan pada berbagai jenis sel, termasuk sel normal, sel penyaji antigen, dan sel tumor. Interaksi antara PD-1 dan PD-L1 akan mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang menghambat aktivasi dan proliferasi sel T, sehingga mencegah terjadinya reaksi imun yang berlebihan dan melindungi jaringan sehat dari kerusakan akibat inflamasi.¹⁵

Secara fisiologis, mekanisme ini penting untuk menjaga toleransi imun dan mencegah terjadinya autoimunitas. Namun, pada kondisi patologis seperti kanker, sel tumor seringkali mengekspresikan PD-L1

secara berlebihan untuk menghambat aktivitas sitotoksik sel T, sehingga mampu menghindari deteksi dan destruksi oleh sistem imun. Hal ini terbukti pada penelitian spesimen kanker paru di Indonesia, di mana 53,3% kasus menunjukkan ekspresi PD-L1, dengan tingkat ekspresi kuat (>50%) pada 21 dari 30 sampel.¹⁶ Pengembangan terapi dengan menghambat jalur PD-1/PD-L1 menggunakan antibodi monoklonal, seperti pembrolizumab dan nivolumab, telah merevolusi pengobatan kanker dengan cara mengembalikan fungsi sel T untuk mengenali dan menghancurkan sel tumor (Gambar 2). Namun, efektivitas terapi ini sangat bergantung pada tingkat ekspresi PD-L1 dan kondisi *tumor microenvironment*, serta dapat dipengaruhi oleh mutasi genetik atau aktivasi jalur pensinyalan alternatif. Selain itu, ekspresi PD-L1 juga telah menjadi biomarker prediktif utama dalam imunoterapi kanker, meskipun heterogenitas ekspresi antar jenis tumor dan individu masih menjadi tantangan.¹⁷

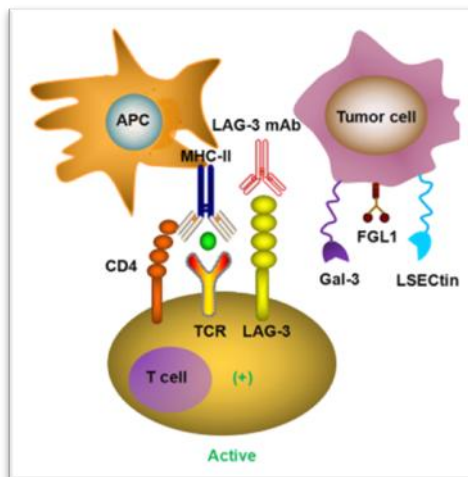


Gambar 2. Mekanisme kerja mAb PD-1 dan PD-L1. Ketika PD-1 berikatan dengan PD-L1 pada permukaan sel efektor imun seperti sel T, transduksi sinyal reseptor sel T (TCR) terhambat. Antibodi monoklonal (mAb) yang menghambat jalur PD-1/PD-L1 sehingga transduksi sinyal reseptor sel T aktif dalam membunuh sel tumor. (Sumber Gambar: Meng et al. 2024)²

3. *Lymphocyte-Activation Gene 3 (LAG-3)*

Lymphocyte-Activation Gene 3 (LAG-3), yang juga dikenal sebagai CD223, merupakan salah satu molekul checkpoint imun yang berperan dalam menghambat aktivasi sel T. Molekul ini terdiri atas empat domain (D1-D4) dan termasuk dalam kelompok protein transmembran tipe I. Ekspresi LAG-3 pada sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dapat meningkat sebagai respon terhadap stimulasi antigen yang berlangsung terus-menerus, khususnya pada sel T yang menyusup ke jaringan tumor. LAG-3 diketahui memiliki efek regulasi negatif terhadap transduksi sinyal reseptor sel

T (TCR) dan dapat bekerja secara sinergis dengan checkpoint lain, seperti PD-1, dalam menekan respons imun antitumor, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kondisi kelelahan sel T (*T cell exhaustion*). Secara struktural, LAG-3 memiliki kemiripan dengan molekul CD4 di permukaan sel, sehingga dapat berikatan dengan MHC kelas II. Selain itu, LAG-3 juga mengenali ligan lain seperti *Galectin-3* (Gal-3), *fibrinogen-like protein 1* (FGL-1), dan *liver sinusoidal endothelial cell lectin* (LSECtin/CLEC4G), yang turut berkontribusi dalam aktivitas immunosupresifnya (Gambar 3).¹³

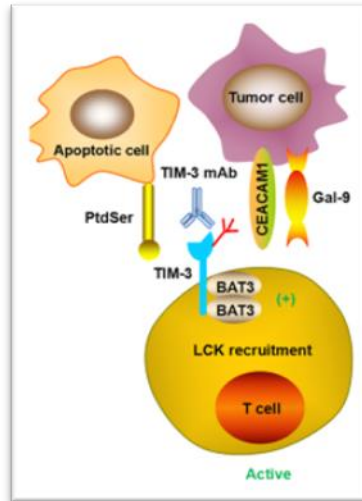


Gambar 3. Mekanisme Kerja mAb LAG-3. Ikatan LAG-3Ig/MHC-II berafinitas tinggi bersaing dengan interaksi CD4/MHC-II untuk memediasi proliferasi sel T yang tersupresi dan respons imun inhibitor. Ligan kedua LAG-3 adalah Gal-3, yang telah ditemukan diekspresikan dalam beberapa sel kanker dan sel T yang teraktivasi. Gal-3 dapat berinteraksi dengan LAG-3 dan ikatan ini penting untuk sitotoksitas inhibitor limfosit T CD8⁺. Ligan fungsional LAG-3 lainnya yang baru diidentifikasi termasuk FGL1 dan LSECtin. Blokade LAG-3 dengan mAb dapat meredakan respons imun inhibitor sel T yang dipicu oleh interaksi antara LAG-3 dan ligan-ligannya (Sumber Gambar: Meng et al. 2024)²

4. *T-Cell Immunoglobulin and Mucin-Containing Protein 3 (TIM-3)*

T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM-3) adalah salah satu titik pemeriksaan imun (immune checkpoint) yang ditemukan pada berbagai jenis sel imun dan memiliki peran penting dalam pengaturan respons imun. TIM-3 termasuk dalam keluarga protein TIM (*T-cell immunoglobulin and mucin domain*), yang pada manusia terdiri dari tiga anggota: TIM-1, TIM-3, dan TIM-4, sedangkan pada mencit terdapat delapan anggota, yaitu TIM-1 hingga TIM-8.¹⁸ Anggota

keluarga TIM merupakan glikoprotein tipe I yang terdapat di permukaan sel, dengan struktur molekuler yang serupa. Struktur tersebut terdiri atas domain mukin, domain variabel imunoglobulin (IgV) di ujung amino yang mengandung lima residu sistein nonkanonik, domain transmembran, dan ekor sitoplasmik. Struktur ini memungkinkan TIM-3 berinteraksi dengan ligan-ligan spesifik, sehingga berperan dalam modulasi respons imun (Gambar 4).¹⁸



Gambar 4. Mekanisme Kerja mAb TIM-3 . Ketika TIM-3 tidak terikat pada ligan, ia berinteraksi dengan BAT3 dan mempertahankan aktivasi sel T melalui perekrutan tirosin kinase LCK. Setelah TIM-3 berikatan dengan ligan, BAT3 dilepaskan dari TIM-3 dan Fyn mengikatnya, memungkinkan TIM-3 untuk menjalankan fungsi penghambatannya. Sebagian besar mAb yang menargetkan TIM-3 menghambat pengikatan ligan ke TIM-3, sehingga mempertahankan status pengikatan antara TIM-3 dan BAT3. (Sumber Gambar: Meng et al. 2024)²

Imunoterapi dan checkpoint inhibitor

Imunoterapi merupakan pendekatan terapi yang dirancang untuk memodulasi atau mengarahkan sistem imun dalam melawan sel-sel abnormal, seperti sel kanker atau sel yang terinfeksi. Tujuan utama dari terapi ini adalah untuk mengaktifkan baik sistem imun bawaan maupun adaptif tubuh agar mampu mengeliminasi sel-sel target secara efektif dan bertahan dalam jangka panjang. Secara umum, imunoterapi diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu imunoterapi pasif dan imunoterapi aktif. Imunoterapi pasif melibatkan pemberian komponen sistem imun dari luar, seperti antibodi monoklonal atau sel T yang telah dimodifikasi, tanpa perlu stimulasi langsung terhadap sistem imun pasien. Sebaliknya, imunoterapi aktif bertujuan merangsang sistem imun pasien itu sendiri agar dapat mengenali dan menghancurkan target secara spesifik, seperti melalui pemberian vaksin terapeutik atau terapi berbasis alergen.¹⁹

Salah satu mekanisme utama ICIs adalah menghambat reseptor PD-1 pada sel T, yang biasanya berinteraksi dengan PD-L1 yang diekspresikan oleh sel tumor. Interaksi ini menekan aktivitas sel T dan memungkinkan sel kanker berkembang tanpa gangguan. Dengan menghambat interaksi ini, ICIs seperti pembrolizumab dan nivolumab dapat

meningkatkan aktivitas sitotoksik sel T terhadap sel tumor.²⁰ Selain mengaktifkan kembali sel T efektor, immune checkpoint inhibitors (ICIs) juga berperan dalam memodulasi lingkungan mikro tumor (tumor microenvironment/TME). ICIs dapat mengurangi populasi sel imun supresif seperti sel T regulator (regulatory T cells/Tregs) dan sel mieloid supresor (myeloid-derived suppressor cells/MDSCs), sekaligus meningkatkan infiltrasi sel T efektor ke dalam jaringan tumor. Modifikasi ini menciptakan lingkungan imunologis yang lebih mendukung terhadap aktivasi dan efektivitas respons imun antitumor.²¹

Namun, respons terhadap ICIs dapat bervariasi antar pasien, dan beberapa mekanisme resistensi telah diidentifikasi, termasuk ekspresi PD-L1 yang rendah, mutasi pada jalur sinyal imun, dan keberadaan lingkungan mikro tumor yang immunosupresif.²² Oleh karena itu, penelitian terus berlanjut untuk mengidentifikasi biomarker prediktif dan strategi kombinasi terapi guna meningkatkan efektivitas ICIs. Pada tahun 2011, CPI pertama disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (FDA) untuk digunakan pada melanoma stadium lanjut, Ipilimumab, antibodi monoklonal IgG1κ manusia sepenuhnya, anti-CTLA-4 bekerja dengan memediasi respons positif berkelanjutan pada

melanoma stadium lanjut.²³ Mekanisme utama cara kerja Ipilimumab tampaknya melalui penghambatan langsung dalam pengikatan CTLA-4 dengan ligan CD80/CD86, yang memungkinkan kostimulasi CD28 dan aktivasi sel T berikutnya. CD80/86 terutama diekspresikan dalam organ limfoid sekunder yang mengarah pada hipotesis bahwa ipilimumab bekerja untuk menghentikan aktivasi sel T pada awal perkembangan sel T. Mekanisme penolakan tumor yang diinduksi anti-CTLA-4 belum sepenuhnya dijelaskan, tetapi bukti dari studi praklinis dan klinis mengidentifikasi target utama sebagai kompartemen sel T efektor dan Treg. Pengobatan ipilimumab telah dikaitkan dengan peningkatan sel T ICOS⁺ CD4⁺ pada melanoma serta tumor lainnya.²³

Antibodi anti-PD-1 Pembrolizumab (antibodi anti-PD-1 IgG4 monoklonal rekayasa manusia) telah mendapat izin untuk diberikan pada pasien melanoma stadium lanjut oleh FDA pada tahun 2014 dan oleh European Medicines Agency (EMA) pada tahun 2015. PD-1 dianggap menghentikan aktivitas sel pada fase efektor di jaringan dan tumor, hal ini berbeda dengan peran CTLA-4 yang terutama dianggap memodulasi fungsi imun pada fase awal aktivasi sel T. Model praklinis dan klinis menunjukkan bahwa mekanisme kerja utama terapi anti-PD-1 adalah mengurangi jumlah sel sitotoksik CD8⁺ yang mengalami penurunan fungsi.²⁴ Antibodi anti-CTLA-4 Ipilimumab bersama dengan agen anti-PD-1 Nivolumab dan Pembrolizumab mendapat izin untuk digunakan sebagai monoterapi untuk pengobatan melanoma metastasis lanjut, dan baru-baru ini sebagai terapi adjuvan pada penyakit yang direseksi. Terapi kombinasi dengan Ipilimumab dan Nivolumab mendapat izin untuk penyakit metastasis. Nivolumab dan Pembrolizumab telah menunjukkan profil efikasi dan keamanan jangka panjang yang lebih unggul dibandingkan agen anti-CTLA-4 Ipilimumab dalam uji coba fase 3 head-to-head pada melanoma lanjut.²⁵ Sejak itu, ipilimumab telah memperoleh persetujuan tambahan dalam kombinasi dengan nivolumab untuk berbagai jenis kanker lainnya, seperti kanker ginjal, kolorektal, hepatoseluler, dan paru-paru. Pembrolizumab, di sisi lain, adalah antibodi monoklonal IgG4 yang menargetkan PD-1 dan disetujui FDA pada tahun 2014 untuk melanoma lanjut. Ia bekerja dengan menghambat sinyal ko-inhibitor PD-1 pada fase efektor respons imun, sehingga mengembalikan fungsi efektor sel T yang mengalami kelelahan.²⁶ Terapi kombinasi Ipilimumab dan Pembrolizumab saat ini belum memiliki lisensi dalam praktik klinis. Namun, Uji coba fase 1b (*KEYNOTE-029*) telah menunjukkan kelayakan pada kombinasi terapi melanoma stadium lanjut dan untuk penelitian lebih lanjut masih menunggu hasil.²⁷

KESIMPULAN

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) terobosan dalam terapi kanker terutama pada jenis kanker dengan beban mutasi tinggi dan respons imun aktif seperti

melanoma dan kanker paru. Molekul checkpoint seperti PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, dan LAG-3 diketahui melanoma dan kanker paru. Molekul checkpoint seperti PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, dan LAG-3 diketahui menekan aktivasi sel T dan menciptakan lingkungan mikro tumor yang immunosupresif. Dengan memblokir jalur ini, ICIs mampu mengembalikan fungsi efektor sel T untuk menyerang sel kanker. Penggunaan ICIs seperti ipilimumab (anti-CTLA-4) dan pembrolizumab (anti-PD-1) telah disetujui untuk pengobatan berbagai jenis kanker, menunjukkan peningkatan signifikan dalam angka harapan hidup dan respons klinis. Terapi kombinasi juga menunjukkan efek sinergis yang lebih kuat dibandingkan monoterapi, sebagaimana dibuktikan dalam uji klinis *CheckMate 067* dan *KEYNOTE-024*. Peningkatan pada efektivitas dan keamanan checkpoint inhibitors akan membuka jalan bagi pengobatan kanker yang lebih efektif dengan adanya kemampuan sistem imun tubuh untuk mengenali dan menyerang sel kanker

DAFTAR PUSTAKA

- Mejia-Guarnizo LV, Monroy-Camacho PS, Turizo-Smith AD, Rodríguez-García JA. (2023). The role of immune checkpoints in antitumor response: a potential antitumor immunotherapy. *Front Immunol*, doi: 10.3389/fimmu.2023. 1298 571/full
- Meng L, Wu H, Wu J, Ding P, He J, Sang M, et al. (2024). Mechanisms of immune checkpoint inhibitors: insights into the regulation of circular RNAs involved in cancer hallmarks. *Cell Death Dis*, 15(1). doi: 10.1038/s41419-023-063 89-5
- Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. (2023). Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol*, 25(14). doi: 10.3389/fimmu. 2023.11 67975/full
- Das CK, Singh SK. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy: A Ray of Hope. In: *Biomedical Translational Research*, 29(5): 393–411. doi: 10.1007/978-981-16-8845-4_20
- Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. (2021). Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 16(1):223–49. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741
- Lao Y, Shen D, Zhang W, He R, Jiang M. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy—How to Overcome Drug Resistance? *Cancers (Basel)*, 14(15):3575. doi: 10.3390/ cancers14153575
- Mo D-C, Huang J-F, Luo P-H, Huang S-X, Wang H-L. (2021). The efficacy and safety of combination therapy with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*, 96:107594. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107594

8. Kong X, Zhang J, Chen S, Wang X, Xi Q, Shen H, et al. (2024). Immune checkpoint inhibitors: breakthroughs in cancer treatment. *Cancer Biol Med*, 21(6);1–11. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0055
9. Zhang H, Dai Z, Wu W, Wang Z, Zhang N, Zhang L, et al. (2021). Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 40(1):184. doi: 10.1186/s13046-021-01987-7
10. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. (2018). Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*, 11(1):39. doi: 10.1186/s13045-018-0582-8
11. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, et al. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol*, 29(5):3044–60. doi: 10.3390/currncol29050247.
12. He X, Xu C. (2020). Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res*, 30(8):660–9. doi: 10.1038/s41422-020-0343-4
13. Rezazadeh-Gavagani E, Majidazar R, Lotfinejad P, Kazemi T, Shamekh A. (2025). Immune Checkpoint Molecules: A Review on Pathways and Immunotherapy Implications. *Immunity, Inflamm Dis*, 13(4). doi: 10.1002/iid3.70196
14. Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. (2021). CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 13(6):1440. doi: 10.3390/cancers13061440
15. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. (2019). PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*, 15(5):1111–22. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892
16. Beenen AC, Sauerer T, Schaft N, Dörrie J. 2022. Beyond Cancer: Regulation and Function of PD-L1 in Health and Immune-Related Diseases. *Int J Mol Sci*, 23(15):8599. doi: 10.3390/ijms23158599
17. Hudson K, Cross N, Jordan-Mahy N, Leyland R. (2020). The Extrinsic and Intrinsic Roles of PD-L1 and Its Receptor PD-1: Implications for Immunotherapy Treatment. *Front Immunol*, 21(11). doi: 10.3389/fimmu.2020.568931/full
18. Sauer N, Janicka N, Szlasa W, Skinderowicz B, Kołodzińska K, Dwernicka W, et al. (2018). TIM-3 as a promising target for cancer immunotherapy in a wide range of tumors. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2023 Nov 11;72(11):3405–25. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00262-023-03516-1>
19. Naran K, Nundalall T, Chetty S, Barth S. (2018). Principles of Immunotherapy: Implications for Treatment Strategies in Cancer and Infectious Diseases. *Front Microbiol*, 21(9). doi: 10.3389/fmicb.2018.03158/full
20. Abdou Y, Pandey M, Sarma M, Shah S, Baron J, Ernstoff MS. (2020). Mechanism-based treatment of cancer with immune checkpoint inhibitor therapies. *Br J Clin Pharmacol*, 86(9):1690–702. doi: 10.1111/bcp.14316
21. Marei HE, Hasan A, Pozzoli G, Cenciarelli C. (2023). Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs): potential, mechanisms of resistance, and strategies for reinvigorating T cell responsiveness when resistance is acquired. *Cancer Cell Int*, 23(1):64. doi: 10.1186/s12935-023-02902-0
22. Evans ST, Jani Y, Jansen CS, Yildirim A, Kalemoglu E, Bilen MA. (2024). Understanding and overcoming resistance to immunotherapy in genitourinary cancers. *Cancer Biol Ther*, 31;25(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384047.2024.2342599>
23. Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, Reci S, Gupta A, Harris RJ, et al. (2021). Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 51(3):544–56. doi: 10.1002/eji.202048747
24. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, Mick R, Bengsch B, Manne S, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*, 545(7652):60–5. doi: 10.1038/nature22079.
25. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(11):1480–92. doi: 10.1007/s00262-023-03516-1
26. Younis A, Gribben J. (2024). Immune Checkpoint Inhibitors: Fundamental Mechanisms, Current Status and Future Directions. *Immuno*, 4(3):186–210. doi: 10.3390/immuno403001
27. Long G V, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. (2017). Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (Keynote-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, (9):1202–10. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30428-X.