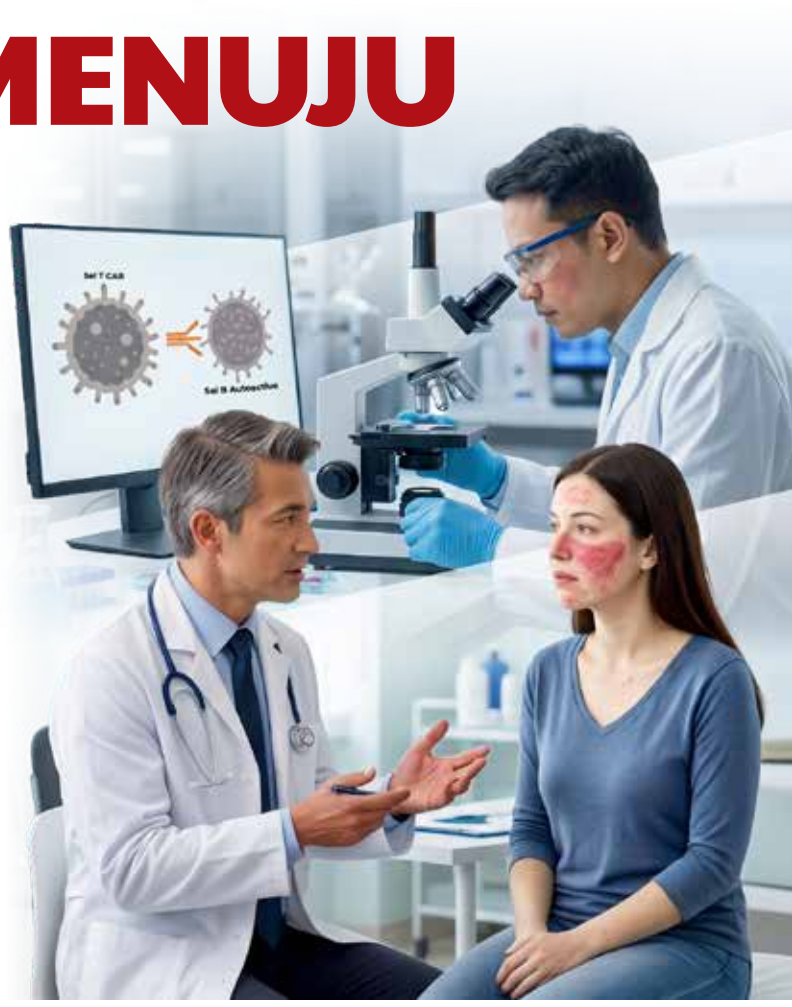
Perkembangan Terkini Terapi Sel CAR-T pada Lupus Eritematosus Sistemik:

DARI IMUNORESET MENUJU REMISI BEBAS OBAT

Dr. dr. Stevent Sumantri, DAA, SpPD, K-AI, FINASIM
Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan/Siloam Hospital Lippo Village



Lupus Eritematosus Sistemik (LES) berat refrakter terhadap imunosupresan standar dan terapi biologis konvensional, tetap menjadi tantangan klinis terbesar di bidang alergi-imunologi klinik. Keterbatasan antibodi monoklonal seperti rituximab terletak pada ketidakmampuannya mengeliminasi sel B memori patogenik dan plasmasit di dalam jaringan limfoid (*tissue niches*). Perkembangan terapi *Chimeric Antigen Receptor* (CAR) T-cell memberikan perspektif baru dalam penanganan kasus komplek ini, bukan sekadar sebagai agen imunosupresif, melainkan strategi ***immunological reset***.

Mekanisme Kerja - Rekonstitusi Sistem Imun dari Nol (*immune reset*)

Sel T pasien atau donor direkayasa secara genetik mengekspresikan reseptor sintesis terhadap antigen permukaan sel B, terutama CD19 atau kombinasi bispesifik CD19/BCMA. Sel CAR-T dapat penetrasi langsung ke kompartemen darah dan organ sasaran (seperti ginjal dan sumsum tulang), mengakibatkan lisis klon sel B autoreaktif secara masif. Pasca-eliminasi, sistem imun mengalami rekonstitusi ulang (*reboot*) yang ditandai dengan munculnya populasi sel B *naïve* tanpa memori autoimun, menghasilkan normalisasi komplemen, serokonversi autoantibodi negatif, serta remisi klinis komplit bebas obat (*drug-free remission*).

Komparasi Platform - Autologus vs. Alogenik

Saat ini berkembang dua platform terapi sel CAR-T dengan masing-masing keunggulan dan keterbatasannya sendiri:

- **CAR-T Autologus**: Menggunakan limfosit T pasien sendiri. Keunggulan utamanya adalah kompatibilitas biologis teruji, tanpa risiko penolakan imun pejamu (*host-versus-graft*) maupun penyakit tandur lawan pejamu (*Graft-versus-Host Disease*/GvHD). Kelemahannya meliputi biaya produksi tinggi dan durasi manufaktur (*vein-to-vein time*) selama beberapa pekan yang rentan memperburuk kondisi pasien dengan *flare* akut.
- **CAR-T Alogenik (*Off-the-Shelf*)**: Menggunakan sel T donor sehat yang direkayasa dengan penyuntingan gen (misalnya CRISPR-Cas9) untuk melenyapkan lokus TCR dan HLA, menghindari risiko GvHD dan meminimalkan eliminasi dini oleh sel imun pasien. Keuntungannya adalah ketersediaan sediaan siap pakai (*on-demand*) dan efisiensi biaya, meski masih memerlukan pemantauan ketahanan sel (*persistence*) jangka panjang.

Hasil Uji Klinis Terkini - Jerman, Amerika Serikat, dan China

Saat ini tiga pusat penelitian utama di dunia (Jerman, Amerika Serikat dan China) berlomba-lomba untuk melaksanakan uji klinis fase 1 dan 2 untuk terapi sel CAR-t pada pasien lupus berat yang resisten dengan rejimen pengobatan standar. Berikut rangkuman singkat hasil-hasil penelitian tersebut:

1. **Pionir Jerman (Universitas Erlangen-Nuremberg)**: Penelitian yang dipimpin Schett dan Mackensen membuktikan efikasi jangka panjang autologus anti-CD19 CAR-T. Pasien LES berat mencapai remisi klinis komplit berkelanjutan (kriteria DORIS) dengan penghentian total glukokortikoid dan imunosupresan, disertai profil keamanan yang sangat baik tanpa kasus *Cytokine Release Syndrome* (CRS) atau neurotoksisitas (ICANS) derajat berat.
2. **China (BriSTAR Immunotech & Kolaborasi Akademik)**: Menunjukkan keunggulan dalam platform alogenik (*universal STAR-T/TyU19*) dan *dual-targeting* CD19/BCMA. Uji klinis pada nefritis lupus refrakter menunjukkan pemulihan fungsi ginjal yang cepat, resolusi proteinuria, serta tidak memicu GvHD berbahaya.
3. **Amerika Serikat (Kyverna & Cabaletta Bio)**: Uji klinis KYV-101 (studi KYSA) dan CABA-201 (studi RESET-SLE) menggunakan konstruk *fully-human* anti-CD19 yang dioptimalkan untuk meminimalkan imunogenisitas. Data menunjukkan deplesi sel B yang dalam di jaringan perifer dan perbaikan indeks aktivitas SLEDAI secara signifikan.

Bagi dokter umum di fasilitas primer dan sekunder, pemahaman mengenai batas baru imunoterapi selular ini sangat penting guna deteksi dini dan rujukan tepat waktu bagi pasien LES yang gagal merespons terapi lini pertama dan kedua konvensional. **MD**

Daftar Referensi:

1. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease — A Case Series with Follow-Up. N Engl J Med. 2024;390(8):687-700.
2. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med. 2022;28(10):2124-2132.
3. Wang X, Jin L, Tong H, et al. Allogeneic anti-CD19 CAR-T cells induce remission in refractory systemic lupus erythematosus. Cell Res. 2025;35(6):412-421.
4. Wang W, He S, Zhang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. Ann Rheum Dis. 2024;83(10):1304-1314.
5. Mougiakakos D, Meyer E, Schett G. CAR T-cells in autoimmunity: game changer or stepping stone? Blood. 2025;145(17):1841-1849.

