

Aplikasi Terapeutik Sel Stem Embrionik pada Berbagai Penyakit Degeneratif

Boenjamin Setiawan

Presiden Komisaris PT. Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sel stem embrionik mempunyai kemampuan untuk berproliferasi secara terus menerus dalam kultur optimal dan dalam keadaan tertentu mampu berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel jaringan, seperti otot polos, kardiomyosit, neuron, sel beta pankreas, kondrosit, dsb. Karena sifat ini maka sel stem embrionik ini dapat dipakai untuk mengobati berbagai penyakit degeneratif yang sekarang termasuk dalam bidang kedokteran regeneratif. Dalam beberapa tahun lagi sel stem embrionik manusia ini dapat dipakai untuk transplantasi berbagai organ yang rusak, seperti ginjal, hati, jantung, tulang dsb. Penggunaan sel stem embrionik masih dibayangi oleh berbagai masalah etik dan masih dilarang di beberapa negara seperti di AS, Jerman, Perancis dsb. sehingga menghambat kemajuan penelitian. Tetapi di berbagai negara lain seperti, UK, Singapura, Korea, India, China dsb. penggunaan sel stem embrionik manusia untuk kedokteran regeneratif diperbolehkan, sehingga penelitian di negara-negara tersebut telah mengalami banyak kemajuan. Untuk mencegah kontroversi ini, maka alternatif lain adalah menggunakan *human Umbilical Cord Blood (hUCB)* yang mengandung banyak *adult stem cells* dan mempunyai kemampuan proliferasi lebih baik daripada sel stem sumsum tulang (*hBM=human Bone Marrow*).

Di Indonesia keadaannya masih belum jelas.

1. SUMBER SEL STEM

1.1. Arti Sel Stem embrionik

Sel stem embrionik adalah sel yang diambil dari *inner cell mass* - suatu kumpulan sel yang terletak di satu sisi *blastocyst* yang berumur 5 hari dan terdiri dari 100 sel. Sel stem ini mempunyai sifat dapat berkembang biak secara terus menerus dalam media kultur optimal dan pada keadaan tertentu dapat diarahkan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel yang terdiferensiasi seperti sel jantung, sel kulit, neuron, hepatosit dan sebagainya.

1.2. **Sel stem dewasa** (*Adult stem cells*) adalah sel stem yang terdapat di semua organ tubuh, terutama di dalam sumsum tulang dan berfungsi melakukan regenerasi untuk mengatasi

berbagai kerusakan yang selalu terjadi dalam kehidupan. Tubuh kita mengalami pengrusakan oleh berbagai faktor dan semua kerusakan yang mengakibatkan nekrosis (kematian jaringan dan sel) akan dibersihkan oleh sel makrofag yang beredar dalam darah. Sel stem dewasa sebaliknya berfungsi untuk memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan. Sel stem dewasa dapat diambil dari fetus (*fetal stem cells*), sumsum tulang (*bone marrow stem cells*), darah perifer atau tali pusat (*umbilical cord blood stem cells, UCB*).

1.3. **Sel stem embrionik maupun sel stem dewasa** sangat besar potensinya untuk mengobati berbagai penyakit degeneratif, seperti infark jantung, *stroke*, penyakit Parkinson, diabetes, berbagai macam kanker terutama kanker darah, osteoarthritis dan sebagainya.

Sel stem embrionik sangat plastis dan mudah dikembangkan menjadi berbagai macam jaringan sel, seperti neuron, kardiomyosit, osteoblast, fibroblast dan sebagainya., sehingga dapat dipakai untuk trans-plantasi jaringan yang rusak. Lagipula *immunogenicity* nya rendah, selama belum mengalami diferensiasi.

Sel stem dewasa juga bisa dipakai untuk mengobati berbagai penyakit degeneratif, tetapi plastisitasnya sudah berkurang. Mengingat masalah etik, maka banyak negara lebih mengutamakan penelitian pemanfaatan sel stem dewasa pada berbagai penyakit degeneratif, sehingga tidak dihadapkan pada masalah dan kontroversi etika.

Karena sel stem tali pusat (*Umbilical cord blood= UCB*) mudah didapat dan ternyata banyak mengandung sel stem, maka sekarang banyak diteliti mengenai manfaatnya untuk mengatasi berbagai penyakit degeneratif. Sel stem UCB mudah diperbanyak, *immunogenicity*nya rendah dan plastisitasnya cukup baik.

1.4. SCNT, atau somatic cell nuclear transfer merupakan teknik untuk menghasilkan klon sel stem embrionik yang seratus persen sama seperti donor nukleusnya. Bilamana oosit manusia dikeluarkan nukleusnya (enukleasi) kemudian pada oosit tersebut dimasukkan nukleus somatik dari seorang donor dan kemudian pada oosit tersebut diberi aliran listrik, maka oosit mengalami “*reprogramming*” DNA, sehingga berkembang biak menjadi embrio. Keberhasilan SCNT masih sangat rendah dan embrio yang dihasilkan banyak mengalami kelainan kongenital. Tetapi bilamana berhasil maka embrio ini akan merupakan klon dari donor nukleus, sehingga DNA donor nukleus dan embrio seratus persen sama, sehingga jika dilakukan transplantasi tidak akan terjadi penolakan terhadap transplan Teknik SCNT teoretis dapat dipergunakan untuk transplantasi berbagai organ dan jaringan tubuh manusia.

2. Sel stem pada berbagai penyakit degenerasi SSP

2.1. Stroke iskemik pada tikus maupun domba dapat disembuhkan dengan pemberian hUCB. Percobaan pada binatang dengan memberikan CD34+ hUCB dapat menimbulkan perbaikan fungsional dengan terbentuknya angiogenesis dan neurogenesis. Berdasarkan hasil percobaan binatang yang sangat prospektif maka beberapa pusat penelitian sedang merencanakan untuk melakukan uji klinis pada manusia.

2.2. Penyakit Parkinson yang banyak menghinggapi orang tua juga mempunyai prospek baik untuk dapat disembuhkan oleh sel stem. Patogenesis penyakit Parkinson adalah karena degenerasi sel neuron dopaminergik di substansia nigra. Berbagai percobaan telah berhasil untuk mengubah sel stem menjadi neuron dopaminergik dan jika sel ini disuntikkan ke otak dapat menimbulkan perbaikan. Tetapi sayang sampai sekarang belum ada laporan percobaan klinik yang baik sehingga masih belum dapat diambil kesimpulan yang objektif.

2.3. Spinal cord injury, disertai demielinasi menyebabkan

hilangnya fungsi neuron. Remielinasi dengan sel stem dapat mengembalikan fungsi yang hilang. Percobaan pendahuluan dengan ES tikus dapat menghasilkan oligodendrosit yang kemudian dapat menyebabkan remielinasi akson yang rusak.

3. Sel stem dan diabetes tipe I

Pada diabetes tipe I sel pankreas beta yang mensekresi insulin mengalami kerusakan oleh faktor genetik, lingkungan dan imunologik. Akibatnya terjadi defisiensi insulin dan menyebabkan hiperglikemi. Transplantasi seluruh organ pankreas kadaver dapat menyembuhkan penderita. Tetapi jumlah kadaver sangat sedikit dan obat imunosupresi yang dibutuhkan untuk mencegah reaksi imunologik menimbulkan banyak efek samping. Transplantasi sel stem merupakan alternatif baik dan telah menunjukkan hasil positif pada mencit. Tetapi masih banyak kendala yang harus diatasi supaya penggunaan sel stem untuk menyembuhkan pasien diabetes tipe I dapat terlaksana.

4. Sel stem pada infark jantung

Pada infark miokard akut, sel stem sumsum tulang (*bone marrow*) yang beredar dalam darah perifer dan sel stem yang sudah berada di jantung akan menuju ke daerah infark, tetapi jumlahnya tidak cukup untuk dapat mengatasi dan menyembuhkan daerah infark tersebut. Sel stem akan membentuk sel kardiomyosit dan juga mengadakan neovaskularisasi. Karena jumlah sel stem endogen kurang banyak maka logis untuk mecarikan bantuan sel stem dari luar yang bisa berasal dari sumsum tulang atau sumber lain seperti UCB. Hal ini telah dilakukan dengan hasil yang cukup menggembirakan. Bartinek juga telah melakukan *intracoronary infusion BM stem cell* otolog pada 22 pasien dengan AMI dan melaporkan hasil yang sangat baik. Sekarang dalam literatur sudah banyak dilaporkan hasil positif pemberian sel stem BM intrakoronar pada AMI.

5. Sel stem pada osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan penyakit degeneratif yang banyak sekali menghinggapi orang tua maupun para atlet. Lutut, bahu, dan berbagai sendi mengalami degenerasi tulang rawan dan menyebabkan rasa nyeri pada pergerakan.

Sel stem dapat membentuk khondroblast dan osteoblast dan melalui *tissue engineering* sel stem dapat diarahkan sedemikian rupa sehingga dapat membentuk jaringan tulang rawan, yang dapat dimasukkan ke dalam sendi sehingga dapat berfungsi sebagai pengganti tulang rawan yang rusak. Jika kerusakan tulang rawan masih ringan maka sel stem dapat langsung dimasukkan ke dalam sendi; sel stem akan berubah menjadi khondroblast dan membentuk lapisan tulang rawan baru. Berbagai percobaan sudah membuktikan manfaat yang sangat besar sel stem untuk osteoarthritis.

6. Sel stem hematopoetik pada kanker

Salah satu sebab mengapa sel stem hematopoetik (sel stem sumsum tulang) dapat dipakai untuk pengobatan kanker adalah karena dalam keadaan tertentu harus diberi kemoterapi atau radiasi dosis tinggi sehingga membunuh semua sel yang

berkembang biak cepat (termasuk sel kanker, tetapi juga sel stem sumsum tulang, endotel usus dan sel rambut, sehingga pada radiasi atau kemoterapi dosis tinggi selain membunuh sel kanker, pasien akan menderita diare dan rambutnya rontok). Karena sel stem hematopoetik di dalam sumsum tulang yang membentuk leukosit untuk memerangi infeksi, eritrosit untuk membawa oksigen dan trombosit untuk pembekuan darah, bilamana diradiasi atau diberi obat kemoterapi akan mati semua, maka seseorang sebelum diradiasi/diberi obat kemoterapi dosis tinggi, sumsum tulangnya dipanen dulu. Setelah radiasi, dimasukkan lagi dalam darah dan sel stem hematopoetik akan kembali masuk sumsum tulang dan akan berkembang biak lagi. Penggunaan sel stem hematopoetik untuk kanker sudah dipakai sejak beberapa puluh tahun lamanya.

Selain sel stem sumsum tulang, juga dapat dipakai sel stem UCB dan darah perifer yang juga mengandung sel stem. Jika diambil dari darah perifer maka pasien diberi CGSF (*Colony Growth Stimulating Factor*) yang akan merangsang sumsum tulang untuk memproduksi dan melepaskan banyak sel stem ke sirkulasi dan kemudian dengan alat apheresis, sel stem dipisah dan darah dikembalikan ke dalam sirkulasi.

Jika sel stem diambil dari pasien yang sama maka disebut transplantasi otolog. Jika sel stem diambil dari saudara kembar maka disebut transplantasi syngeneik, sedangkan kalau sel stem diambil dari saudara maka disebut transplantasi alogeneik.

7. Sel stem untuk Rejuvenasi

Belakangan diketahui bahwa kerusakan jaringan tubuh akan diperbaiki oleh sel stem yang mengalir di darah perifer dan berasal dari sumsum tulang beserta sel stem yang memang selalu berada di setiap organ. Cara kerja sel stem mungkin melalui 3 mekanisme : menciptakan lingkungan mikro yang kondusif untuk regenerasi sel endogen jaringan, transdiferensiasi (sel stem dewasa akan berubah menjadi sel jaringan pengganti yang rusak) dan mungkin melalui fusi sel.

Memang sampai sekarang pertanyaan yang timbul adalah bagaimana tubuh kita dapat memperbaiki jaringan yang rusak? Pada tanaman dan organisme sederhana seperti hydra, planaria, atau salamander dan newt, jika cabang pohon dipotong atau kaki salamander dipotong maka secara otomatis akan tumbuh kembali. Telah terbukti pada organisme sederhana ini sel stem sangat besar perannya.

Dengan penemuan bahwa sel stem embrionik dan dewasa dapat berkembang biak secara tidak terbatas dan dapat mengalami transdiferensiasi, maka sekarang sudah jelas bahwa perbaikan kerusakan jaringan tubuh dapat diperbaiki oleh sel stem dewasa yang beredar dalam darah dan sel stem yang terdapat dalam setiap organ.

Dengan penemuan ini maka teoretis setiap kerusakan dapat diperbaiki dengan melakukan infus sel stem eksogen karena sel stem endogen tidak cukup banyak untuk dapat melakukan regenerasi. Sumber sel stem endogen yang paling mudah didapatkan adalah sel stem sumsum tulang dan sel stem UCB, jika kita menghendaki sel stem otolog. Karena itu pengambilan dan penyimpanan sel stem UCB akan sangat bermanfaat, tidak hanya untuk pengobatan kanker pasca radiasi atau pemberian

kemoterapi dosis tinggi, tetapi juga untuk memperbaiki kerusakan jaringan dan organ tubuh. Sel stem ini dapat dipergunakan untuk melakukan rejuvenasi dan regenerasi jaringan dan organ tubuh yang rusak.

8. Sel stem juga dapat dimanfaatkan untuk transplantasi kulit, mengobati penyakit oto-imun, terapi gen, skrining obat dan mempelajari perkembangan embrio (*developmental biology*) dan masih banyak sekali potensi lain yang belum dapat dibayangkan dewasa ini.

KESIMPULAN

Manfaat sel stem untuk pengobatan regeneratif sangat besar dan potensinya masih belum digali secara optimal. Sayang masih banyak negara, dipelopori oleh AS yang menghambat penelitian mengenai sel stem ini. Untung beberapa negara Eropa dan negara Asia seperti Swedia, Finlandia, Rusia, Belgia, Korea, China, India, Singapura dan Malaysia sangat mendukung penelitian sel stem. Semoga mereka dapat memanfaatkan kebebasan dan dorongan pemerintah mereka untuk dapat memetik hasil optimal dari penelitian ini. Sayang dalam hal ini kita di Indonesia masih belum berani mengambil keputusan tegas, apakah juga mendorong penelitian mengenai sel stem ini untuk kegunaan terapeutik bukan untuk reproduksi.

Pemerintah, dunia akademis dan industri sebaiknya membangun kerjasama yang erat untuk memanfaatkan kesempatan penelitian sel stem ini untuk kemudian dapat diaplikasikan untuk pengobatan regeneratif, rejuvenasi orang tua, skrining obat baru dan membantu terapi gen.

Banyak hal yang masih bisa dilakukan untuk meneliti sel stem ini dan semoga akan membawa manfaat tak terhingga untuk mengurangi penderitaan orang sakit dan meningkatkan kesejahteraan manusia.

KEPUSTAKAAN

1. Blueloch R, Wang Z, Meissner A, Pollard S, Smith A, Jaenisch R. Reprogramming Efficiency following Somatic Cell Nuclear Transfer is influenced by the Differentiation and Methylation State of the Donor Nucleus. *Stem Cell Express*, published online May 18 : doi: 10.1634/stemcells.2006-0050
2. Peterson DA. Umbilical cord blood cell and brain stroke injury: bringing fresh blood to address an old problem. *J.Clin.Invest.* 2004; 114 (3). <http://www.jci.org>
3. Kawasaki H, Suemori, H, Mizuseki, K et al. Generation of dopaminergic neurons and pigmented epithelia from primate ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *PNAS* 2002;99 (3): 1580-1585.
4. Liu S, Qu Y, Stewart TJ et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *PNAS* 2000; 97 (11): 6126-6131.
5. Rajagopal J, Anderson WJ, Kume S, Martinez OI, Melton DA. Insulin staining of ES cell progeny from insulin uptake. *Science* 2003; 299 (5605): 363.
6. Caprice NM, Gersh BJ. Stem cell to repair the heart. A clinical perspective. *Circulation Res.* 2003; 92:6
7. Goussetis E, Manginas A, Kotelou M, Peristen I et al. Intracoronary delivery of selected BM-progenitors. *Stem Cells Express.* published online June 29, 2006; doi:10.1634/stemcells.2005-0589

8. Bartinek,J, Vanderheyden M, Vandekerchove B et al., Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction. *Circulation* 2005;112 (9 suppl):78-83.
9. Amado LC,,Saliaris AP,,Schuleri KH et al., Cardiac repair with intra-myocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction, *PNAS*, August 9, 2005; 102(32): 11474-11479
10. Acosta Jr, FL, Lotz J.,Ames CP, The potential role of mesenchymal stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: a critical review *Neurosurg.Focus* 19 (3): E4, 2005.
11. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/bone-marrow-transplant>. Bone Marrow Transplantation and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Questions and Answers.
12. Prockop DJ.,Gregory CA.,Spees JL. One strategy for cell and gene therapy: Harnessing the power of adult stem cells to repair tissues. *PNAS*, September 30,2003;.100, suppl.1: 11917-11923
13. Snyder EY, Loring JF. A Role for Stem Cell Biology in the Physiological and Pathological Aspects of Aging. *J. Amer. Geriatr. Soc.* September 2005;. 53: S287, doi : 10.1111/j.1532-414.2005.53491.x
14. Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *PNAS*, September 30, 2003;.100, suppl.1.:11830-11835

KALENDER KEGIATAN ILMIAH PERIODE NOVEMBER – DESEMBER 2006

| Bulan | Tanggal | Kegiatan | Tempat dan Informasi |
|----------|---------|--|--|
| NOVEMBER | 04 – 05 | Biennial Symposium DIGM : Geriatrics Update 2006 | Hotel Le Meridien, Jakarta Global Medica Communications Ph. : 021-30042089; Fax. : 021-30041027 E-mail : globalmedica@cbn.net.id |
| | 05 – 10 | XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics | Kuala Lumpur Convention Center Ph. : +60 3 4252 9100 ; Fax.: +60 3 4257 1133 E-mail : consec@figo2006kl.com http://www.figo2006kl.com |
| | 10 – 13 | 28th World Congress of Internal Medicine (2006 WCIM) | Taipei International Convention Center Ph.: 886-2-2375-8068 ; Fax.: 886-2-2375-8072 http://www.icim2006-taipei.org.tw |
| | 13 – 15 | 7th Congress of Asia Pacific Society of Medical Virology | India Habitat Centre Ph. : +91-11-26594926 ; Fax.: +91-11-26588663 E-mail : shobha.broor@gmail.com http://www.apcmv2006.com |
| | 16 – 19 | World Menopause Day: Menopause and ageing Quality of life and sexuality | Hotel Borobudur, Jakarta Ph.: 021-570 5800 ext. 426/555 ; Fax.: 021-5705798 E-mail : convex14@cbn.net.id |
| | 16 – 19 | The 6th Asian & Oceanian Epilepsy Congress | Kuala Lumpur Ph. : +353 1 2059720 ; Fax.: +353 1 2056156 http://www.epilepsykualalumpur2006.org |
| | 18 – 19 | The 2nd International Symposium for Healthy Travellers | Jakarta Ph.: 021-30042089; Fax.: 021-30041027 E-mail: globalmedica@cbn.net.id |
| | 22 – 25 | 19 th Indonsian Int'l Hospital Medical Pharmaceutical Clinical Laboratories Equipment And Medicine Exhibition | Jakarta Convention Center Ph.: 021-458 45303, 458 45304 ; Fax.: 021-458 57833 E-mail: hospex@cbn.net.id http://www.hospital-expo.com |
| | 22 – 26 | WFAS International Symposium of Acupuncture 2006 | Sanur Paradise Plaza Hotel, Bali Ph.: 021-570 5800 ext. 428/420 ; Fax.: 021-570 5798 E-mail: secretariat@wfasbali2006.org http://www.wfasbali2006.org |
| | 24 – 25 | Kongres Nasional I PERKAPI Anti Aging: A New Challenge in Medicine | Jakarta Convention Center Ph.: 021-53677981, 53677982; Fax.: 021-53677983 E-mail: hospex@cbn.net.id |
| | 25 | Seminar & Workshop PASTI (Perkumpulan Awet Sehat Indonesia): Restoring Youthful Hormone Level | Hotel Borobudur, Jakarta Phone : 021-729 0623 Fax.: 021-7289 5871 |
| DESEMBER | 02 – 04 | 11 th Asian Symposium on Rhinology | Kuala Lumpur Ph.: 603-2093 0100 / 2092 5262; Fax.: 603-2093 0900 E-mail: acadmed@po.jaring.my |
| | 15 – 17 | PIN PAPDI | Hotel Mercure, Ancol, Jakarta Ph.: 021-3910294, 31931384, 3193808 pes. 6703 Fax.: 021-3148163 E-mail: pb_papdi@indo.net.id |

Informasi terkini, detail dan lengkap (jadwal acara/pembicara) bisa diakses di <http://www.kalbefarma.com/calendar>