

Dasar-dasar *Stem Cell* dan Potensi Aplikasinya dalam Ilmu Kedokteran

Virgi Saputra

Business Development Corporate Department, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Minat terhadap *stem cell* atau sel induk jelas meningkat dalam beberapa dekade terakhir ini. Hal itu disebabkan karena potensi *stem cell* yang sangat menjanjikan untuk terapi berbagai penyakit sehingga menimbulkan harapan baru dalam pengobatan berbagai penyakit.

Dalam tulisan ini akan dibahas mengenai definisi *stem cell*, jenis dan sifat *stem cell*, dan potensi pemakaiannya untuk berbagai penyakit.

DEFINISI STEM CELL^(1,2)

Stem cell adalah sel yang tidak/belum terspesialisasi yang mempunyai 2 sifat:

1. Kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain (*differentiate*). Dalam hal ini *stem cell* mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang, misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dan lain-lain.
2. Kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri (*self-regenerate/self-renew*). Dalam hal ini *stem cell* dapat membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel.

JENIS STEM CELL

Berdasarkan Potensi atau Kemampuan Berdiferensiasi^(1,2,3)

Berdasarkan kemampuan berdiferensiasi, *stem cell* dibagi menjadi:

1. *Totipotent*. Dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel. Yang termasuk dalam *stem cell* totipotent adalah zigot (telur yang telah dibuahi).
2. *Pluripotent*. Dapat berdiferensiasi menjadi 3 lapisan germinal: ektoderm, mesoderm, dan endoderm, tapi tidak dapat menjadi jaringan ekstraembryonik seperti plasenta dan tali pusat. Yang termasuk *stem cell* pluripotent adalah *embryonic stem cells*.

3. *Multipotent*. Dapat berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel. Misalnya: *hematopoietic stem cells*.
4. *Unipotent*. Hanya dapat menghasilkan 1 jenis sel. Tapi berbeda dengan *non-stem cell*, *stem cell* unipoten mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri (*self-regenerate/self-renew*)

Berdasarkan Sumbernya^(1,3,4)

Stem cell ditemukan dalam berbagai jaringan tubuh. Berdasarkan sumbernya, *stem cell* dibagi menjadi:

- 1) *Zygote*. Yaitu pada tahap sesaat setelah sperma bertemu dengan sel telur
- 2) *Embryonic stem cell*. Diambil dari *inner cell mass* dari suatu *blastocyst* (embrio yang terdiri dari 50 – 150 sel, kira-kira hari ke-5 pasca pembuahan). *Embryonic stem cell* biasanya didapatkan dari sisa embrio yang tidak dipakai pada IVF (*in vitro fertilization*). Tapi saat ini telah dikembangkan teknik pengambilan *embryonic stem cell* yang tidak membahayakan embrio tersebut, sehingga dapat terus hidup dan bertumbuh. Untuk masa depan hal ini mungkin dapat mengurangi kontroversi etis terhadap *embryonic stem cell*.
- 3) Fetus. Fetus dapat diperoleh dari klinik aborsi.
- 4) *Stem cell* darah tali pusat. Diambil dari darah plasenta dan tali pusat segera setelah bayi lahir. *Stem cell* dari darah tali

pusat merupakan jenis *hematopoietic stem cell*, dan ada yang menggolongkan jenis stem cell ini ke dalam **adult stem cell**.

5) *Adult stem cell*. Diambil dari jaringan dewasa, antara lain dari:

- Sumsum tulang.

Ada 2 jenis *stem cell* dari sumsum tulang:

- *hematopoietic stem cell*. Selain dari darah tali pusat dan dari sumsum tulang, *hematopoietic stem cell* dapat diperoleh juga dari darah tepi.
- *stromal stem cell* atau disebut juga *mesenchymal stem cell*.

- Jaringan lain pada dewasa seperti pada:

- susunan saraf pusat
- adiposit (jaringan lemak)
- otot rangka
- pankreas

Adult stem cell mempunyai sifat plastis, artinya selain berdiferensiasi menjadi sel yang sesuai dengan jaringan asalnya, *adult stem cell* juga dapat berdiferensiasi menjadi sel jaringan lain. Misalnya: *neural stem cell* dapat berubah menjadi sel darah, atau *stromal stem cell* dari sumsum tulang dapat berubah menjadi sel otot jantung, dan sebagainya.

PERAN STEM CELL DALAM RISET^(1,8)

1. Terapi gen.

Stem cell (dalam hal ini *hematopoietic stem cell*) digunakan sebagai alat pembawa transgen ke dalam tubuh pasien, dan selanjutnya dapat dilacak jejaknya apakah *stem cell* ini berhasil mengekspresikan gen tertentu dalam tubuh pasien. Dan karena *stem cell* mempunyai sifat *self-renewing*, maka pemberian pada terapi gen tidak perlu dilakukan berulang-ulang, selain itu *hematopoietic stem cell* juga dapat berdiferensiasi menjadi bermacam-macam sel, sehingga transgen tersebut dapat menetap di berbagai macam sel.

2. Mengetahui proses biologis, yaitu perkembangan organisme dan perkembangan kanker. Melalui *stem cell* dapat dipelajari nasib sel, baik sel normal maupun sel kanker.
3. Penemuan dan pengembangan obat baru, yaitu untuk mengetahui efek obat terhadap berbagai jaringan
4. Terapi sel berupa *replacement therapy*. Oleh karena *stem cell* dapat hidup di luar organ tubuh manusia misalnya di cawan petri, maka dapat dilakukan manipulasi terhadap *stem cell* itu tanpa mengganggu organ tubuh manusia. *Stem cell* yang telah dimanipulasi tersebut dapat ditransplantasi kembali masuk ke dalam organ tubuh untuk menangani penyakit-penyakit tertentu.

Ada 3 golongan penyakit yang dapat diatasi oleh *stem cell*:

- a. Penyakit autoimun. Misalnya pada lupus, artritis reumatoid dan diabetes tipe 1. Setelah diinduksi oleh *growth factor* agar *hematopoietic stem cell* banyak dilepaskan dari sumsum tulang ke darah tepi, *hematopoietic stem cell* dikeluarkan dari dalam tubuh untuk dimurnikan dari sel

imun matur. Lalu tubuh diberi agen sitotoksik atau terapi radiasi untuk membunuh sel-sel imun matur yang tidak mengenal *self antigen* (dianggap sebagai *foreign antigen*). Setelah itu *hematopoietic stem cell* dimasukkan kembali ke tubuh, bersirkulasi dan bermigrasi ke sumsum tulang untuk berdiferensiasi menjadi sel imun matur sehingga sistem imun tubuh kembali seperti semula.

- b. Penyakit degeneratif. Pada penyakit degeneratif seperti *stroke*, penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, terdapat beberapa kerusakan atau kematian sel-sel tertentu sehingga bermanifestasi klinis sebagai suatu penyakit. Pada keadaan ini *stem cell* setelah dimanipulasi dapat ditransplantasi ke dalam tubuh pasien agar *stem cell* tersebut dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel organ tertentu yang menggantikan sel-sel yang telah rusak atau mati akibat penyakit degeneratif.
- c. Penyakit keganasan. Prinsip terapi *stem cell* pada keganasan sama dengan penyakit autoimun. *Hematopoietic stem cell* yang diperoleh baik dari sumsum tulang atau darah tali pusat telah lama dipakai dalam terapi leukemia dan penyakit darah lainnya.

Ada beberapa alasan mengapa *stem cell* merupakan calon yang bagus dalam *cell-based therapy*:

1. *Stem cell* tersebut dapat diperoleh dari pasien itu sendiri. Artinya transplantasi dapat bersifat autolog sehingga menghindari potensi rejeksi. Berbeda dengan transplantasi organ yang membutuhkan organ donor yang sesuai (*match*), transplantasi *stem cell* dapat dilakukan tanpa organ donor yang sesuai.
2. Mempunyai kapasitas proliferasi yang besar sehingga dapat diperoleh sel dalam jumlah besar dari sumber yang terbatas. Misalnya pada luka bakar luas, jaringan kulit yang tersisa tidak cukup untuk menutupi lesi luka bakar yang luas. Dalam hal ini terapi *stem cell* sangat berguna.
3. Mudah dimanipulasi untuk mengganti gen yang sudah tidak berfungsi lagi melalui metode transfer gen. Hal ini telah dijelaskan dalam penjelasan mengenai terapi gen di atas.
4. Dapat bermigrasi ke jaringan target dan dapat berintegrasi ke dalam jaringan dan berinteraksi dengan jaringan sekitarnya.

Therapeutic Cloning^(2,6)

Therapeutic cloning atau yang lebih panjangnya disebut *SCNT (Somatic Cell Nuclear Transfer)* adalah suatu teknik yang bertujuan untuk menghindari risiko penolakan/rejeksi. Pada *therapeutic cloning*, inti sel telur donor dikeluarkan dan diganti dengan inti sel resipien misalnya diambil dari sel mukosa pipi. Lalu sel ini akan membelah diri dan setelah menjadi *blastocyst*, maka *inner cell mass*nya akan diambil sebagai *embryonic stem cell* dan setelah dimasukkan kembali ke dalam tubuh resipien maka *stem cell* tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel organ yang diinginkan (misalnya sel beta pankreas, sel otot jantung, dan lain lain), tanpa reaksi penolakan karena sel tersebut mengandung materi genetik resipien.

Keuntungan dan Kerugian Memakai Jenis Stem Cell Tertentu dalam *Cell-based Therapy*^(1,2,3,5,7)

Keuntungan *embryonic stem cell*:

1. Mudah didapat dari klinik fertilitas.
2. Bersifat pluripoten sehingga dapat berdiferensiasi menjadi segala jenis sel dalam tubuh.
3. *Immortal*. Berumur panjang, dapat berproliferasi beratus-ratus kali lipat pada kultur.
4. Reaksi penolakan rendah.

Kerugian *embryonic stem cell*:

1. Dapat bersifat tumorigenik. Artinya setiap kontaminasi dengan sel yang tak berdiferensiasi dapat menimbulkan kanker.
2. Selalu bersifat allogenetik sehingga berpotensi menimbulkan penolakan.
3. Secara etis sangat kontroversial.

Keuntungan *umbilical cord blood stem cell* (*stem cell* dari darah tali pusat):

1. Mudah didapat (tersedia banyak bank darah tali pusat).
2. Siap pakai, karena telah melalui tahap *prescreening*, *testing* dan pembekuan.
3. Kontaminasi virus minimal dibandingkan dengan *stem cell* dari sumsum tulang.
4. Cara pengambilan mudah, tidak berisiko atau menyakiti donor.
5. Risiko GVHD (*graft-versus-host disease*) lebih rendah dibandingkan dengan menggunakan *stem cell* dari sumsum tulang, dan transplantasi tetap dapat dilakukan walaupun *HLA matching* tidak sempurna atau dengan kata lain toleransi terhadap ketidaksesuaian *HLA matching* lebih besar dibandingkan dengan *stem cell* dari sumsum tulang.

Kerugian *umbilical cord blood stem cell*:

1. Kemungkinan terkena penyakit genetik. Ada beberapa penyakit genetik yang tidak terdeteksi saat lahir sehingga diperlukan *follow up* setelah donor beranjak dewasa.
2. Jumlah *stem cell* relatif terbatas sehingga ada ketidaksesuaian antara jumlah *stem cell* yang diperlukan resipien dengan yang tersedia dari donor, karena jumlah sel yang dibutuhkan berbanding lurus dengan usia, berat badan dan status penyakit.

Keuntungan *adult stem cell*:

1. Dapat diambil dari sel pasien sendiri sehingga menghindari penolakan imun.
2. Sudah terspesialisasi sehingga induksi menjadi lebih sederhana.
3. Secara etis tidak ada masalah.

Kerugian *adult stem cell*:

1. Jumlahnya sedikit, sangat jarang ditemukan pada jaringan matur sehingga sulit mendapatkan *adult stem cell* dalam jumlah banyak.
2. Masa hidupnya tidak selama *embryonic stem cell*.
3. Bersifat multipoten, sehingga diferensiasi tidak seluas *embryonic stem cell* yang bersifat pluripoten.

TERAPI BERDASARKAN SEL (CELL-BASED THERAPY)

Dalam tulisan ini, pembahasan bersifat singkat dan hanya membahas potensi *stem cell* pada sebagian kecil penyakit.

Stem Cell untuk Diabetes⁽¹⁾

Pada diabetes, terjadi kekurangan insulin atau kurangnya kepekaan terhadap insulin. Dalam hal ini transplantasi sel pulau Langerhans diharapkan dapat memenuhi kebutuhan insulin. Pada awalnya, kira-kira 10 tahun yang lalu, hanya 8% transplantasi sel pulau Langerhans yang berhasil. Hal ini terjadi karena reaksi penolakannya besar sehingga diperlukan sejumlah besar steroid; padahal makin besar steroid yang dibutuhkan, makin besar pula kebutuhan metabolik pada sel penghasil insulin. Namun, baru-baru ini penelitian yang dilakukan oleh James Shapiro dkk. di Kanada, berhasil membuat protokol transplantasi sel pulau Langerhans dalam jumlah banyak dengan metode imunosupresi yang berbeda dengan yang sebelumnya. Pada penelitian tersebut, 100% pasien yang diterapi transplantasi sel pulau Langerhans pankreas tidak memerlukan injeksi insulin lagi dan gula darahnya tetap normal setahun setelah transplantasi. Penelitian-penelitian yang sudah dilakukan untuk diabetes ini mengambil sumber *stem cell* dari kadaver, fetus, dan dari *embryonic stem cell*. Selanjutnya, masih dibutuhkan penelitian untuk menemukan cara membuat kondisi yang optimal dalam produksi insulin, sehingga dapat menggantikan injeksi insulin secara permanen.

Stem Cell untuk *Skin Replacement*⁽⁴⁾

Dengan bertambahnya pengetahuan mengenai *stem cell*, maka peneliti telah dapat membuat epidermis dari keratinosit yang diperoleh dari folikel rambut yang dicabut. Hal ini memungkinkan transplantasi epidermis autolog, sehingga menghindari masalah penolakan. Pemakaian *skin replacement* ini bermanfaat dalam terapi ulkus vena ataupun luka bakar.

Stem Cell untuk Penyakit Parkinson^(1,9)

Pada penyakit Parkinson, didapatkan kematian neuron-neuron nigra-striatal, yang merupakan neuron dopaminergik. Dopamin merupakan neurotransmitter yang berperan dalam gerakan tubuh yang halus. Dengan berkurangnya dopamin, maka pada penyakit Parkinson terjadi gejala-gejala gangguan gerakan halus. Dalam hal ini transplantasi neuron dopamin diharapkan dapat memperbaiki gejala penyakit Parkinson. Tahun 2001, dilakukan penelitian dengan menggunakan jaringan mesensefalik embrio manusia yang mengandung neuron-neuron dopamin. Jaringan tersebut ditransplantasikan ke dalam otak penderita Parkinson berat dan dipantau dengan alat PET (*Positron Emission Tomography*). Hasilnya setelah transplantasi terdapat perbaikan dalam uji-uji standar untuk menilai penyakit Parkinson, peningkatan fungsi neuron dopamin yang tampak pada pemeriksaan PET; perbaikan bermakna ini tampak pada penderita yang lebih muda. Namun setelah 1 tahun, 15% dari pasien yang ditransplantasi ini kambuh setelah dosis levodopa dikurangi atau dihentikan.

Stem Cell untuk Stroke^(10,11,12)

Dahulu dianggap bahwa sekali terjadi kematian sel pada *stroke*, maka akan menimbulkan kecacatan tetap karena sel otak tidak mempunyai kemampuan regenerasi. Tapi anggapan berubah setelah para pakar mengetahui adanya plastisitas pada sel-sel otak dan pengetahuan mengenai *stem cell* yang berkembang pesat belakangan ini.

Beberapa penelitian dengan menggunakan *stem cell* dari darah tali pusat manusia yang diberikan intravena kepada tikus yang arteri serebri mediana dioklusi menunjukkan hasil yang menggembirakan. Ada pengurangan volume lesi sebanyak 40% dan adanya kemampuan kembali ke 70% fungsi normal. Terdapat pemulihan fungsional pada kelompok yang ditransplantasi *stem cell* dari darah tali pusat dibandingkan dengan kelompok kontrol dan tampak *stem cell* dari darah tali pusat bermigrasi masuk ke otak. Penelitian dengan menggunakan *mesenchymal stem cell* (MSC) dari sumsum tulang autolog yang diberikan intravena pada 30 penderita *stroke* juga memperbaiki *outcome* yang dinilai dari parameter Barthel Index dan modified Rankin Scale.

Stem Cell untuk Penyakit Jantung⁽¹³⁾

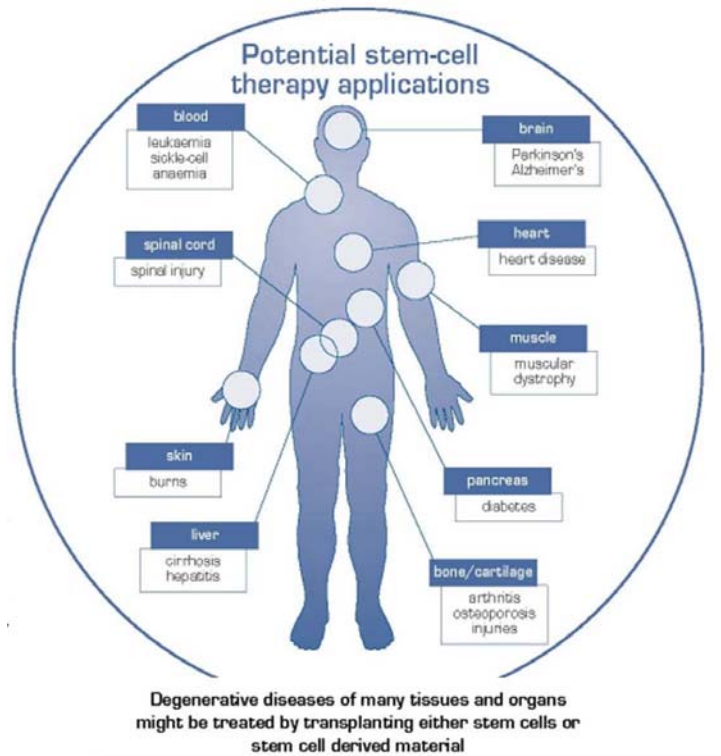
Penelitian terkini memberikan bukti awal bahwa *adult stem cells* dan *embryonic stem cell* dapat menggantikan sel otot jantung yang rusak dan memberikan pembuluh darah baru. Strauer dkk. mencangkok *mononuclear bone marrow cell* autolog ke dalam arteri yang menimbulkan infark pada saat PTCA 6 hari setelah infark miokard akut. Sepuluh pasien yang diberi *stem cell* area infarknya menjadi lebih kecil dan indeks volume *stroke*, *left ventricular end-systolic volume*, kontraktilitas area infark, dan perfusi miokard menunjukkan perbaikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

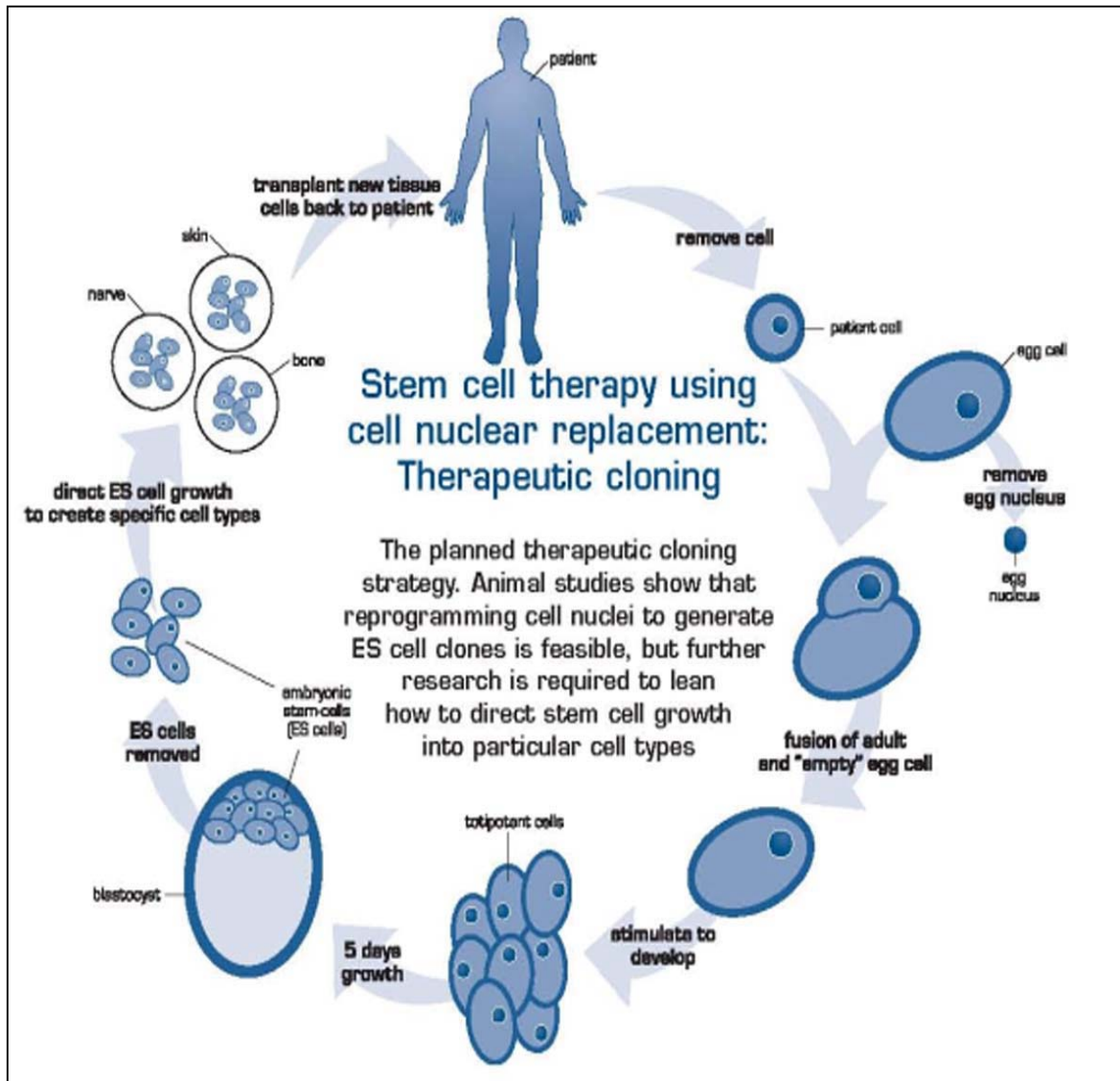
Perin dkk. memberikan transplantasi *bone marrow mononuclear cells* autolog yang diinjeksikan pada miokard yang lemah dengan panduan *electromechanical mapping* pada 14 pasien gagal jantung iskemik kronik berat. *Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion scintigraphy* menunjukkan penurunan defek yang signifikan dan perbaikan fungsi sistolik ventrikel kiri global pada pasien yang diterapi.

KEPUSTAKAAN

1. The Stem Cells – Stem cell information – The Official National Institute of Health Resource for Stem cell Research
2. Anatomy 101: Stem cells – Reeve Irvine Research Center - <http://www.reeve.uci.edu/anatomy/stemcells.php>

3. Stem Cell – Wikipedia - http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell
4. Stem Cells for Cell-Based Therapies, Lauren Pecorino – American Institute of Biological Science.
5. Stem Cell Therapy – Research in focus - MRC (Medical Research Council)
6. Therapeutic Use of Cell Nuclear Replacement: Therapeutic Cloning – Research in focus - MRC (Medical Research Council)
7. F2-S-Cord Blood Stem Cell Transplantation – Leukemia & Lymphoma Society. http://www.leukemia-lymphoma.org/all_mat_toc.adp?item_id=9622
8. What Are Stem Cells? – CSA Guide to Discovery - <http://www.csa.com/discoveryguides/stemcell/overview.php>
9. Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson's Disease . NEJM 2001;344:710 – 719
10. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits After Stroke in Rats. Stroke 2001;32:2682
11. Umbilical cord blood-derived stem cells given intravenously reduce stroke damage. www.medicalnewstoday.com
12. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients – Ann. Neurol. 2005 Jun;57(6):874-82
13. Stem-Cell Transplantation in Myocardial Infarction: A Status Report – Ann. Intern. Med. 2004 May;140(9):729 – 737





*Grace is to the body what good sense is to the mind
(La Rochefoucauld)*