



STEM SEL

Achmad Zulfa Juniarto

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2019

STEM CELL

By

Achmad Zulfa Juniarto

Tahun : 2019

ISBN: 978-623-7222-12-5

Penerbit : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying and recording or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publishers.

KATA PENGANTAR

Stem Cell merupakan bahasan spesifik yang berkaitan dengan pengobatan penyakit atau terapi. Berdasarkan penelitian dan kemajuan teknologi kedokteran, berbagai penyakit yang kompleks dapat dilakukan terapi Stem Cell sehingga memberikan harapan baru dalam pengobatan berbagai penyakit. Hal tersebut mendasari tersusunnya buku Dasar-dasar Stem Cell Biologi Kedokteran agar mempermudah mahasiswa/pembaca untuk mempelajari Stem Cell.

Beberapa bahasan yang dibahas dalam buku ini adalah tentang Stem Cell itu sendiri, Peranan dan cara kerja Stem Cell, Stem Cell dan penyakit, terapi Stem Cell serta kendala dan keunggulan penggunaan terapi Stem Cell. Dari bahasan – bahasan yang ada diharapkan mahasiswa, pembaca serta pakar bidang kesehatan bisa memahami Stem Cell dan dapat memanfaatkannya dalam mempelajari ilmu kedokteran serta mengembangkannya dikemudian hari sebagai suatu ilmu yang berguna.

Ucapan terima kasih pada keluarga tercinta serta semua pihak sehingga buku ini dapat terselesaikan. Akhirnya penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan Buku ini. Oleh karena itu saran dari pihak terkait, teman sejawat sangat diharapkan untuk memperbaiki catatan Buku ini. Terima kasih

Semarang, Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI	Error! Bookmark not defined.
BAB I.....	Error! Bookmark not defined.
1. Penyakit Manusia	3
2. Sel sebagai Unit Terkecil	5
3. Mekanisme Tubuh Terhadap Cedera	5
BAB II	7
1. Definisi Stem Cell	7
2. Klasifikasi Stem Cell	7
BAB III.....	11
BAB IV.....	13
BAB V	14
1. Penyakit Degeneratif yang tidak Dapat Disembuhkan dan Terapinya	14
2. Peranan Stem Cell Dalam Tubuh Manusia	14
3. Stem Cell Sebagai Alternatif Terapi di Masa Depan.....	15
BAB VI.....	18
1. Embryonic Stem Cells	18
2. Adult Stem Cell	21
BAB VII	25
BAB VIII	26
BAB IX.....	29
BAB X.....	30
BAB XI.....	31
1. Pengembangan Hematopoietic Stem Cell Lines Untuk Transportasi	31

2. Terapi Gen dan Pendekatan Stem Cell untuk Pengobatan Penyakit Autoimun ...	32
3. Kesimpulan	35
BAB XII	37
1. Pengembangan Terapi Berbasis Sel untuk Diabetes	37
2. Embryonic Stem Cells	37
BAB XIII	39
1. Berbagai Pendekatan Untuk Menggunakan Stem Cell Dalam Penelitian Penyakit Parkinson	41
2. Transplantasi Jaringan Embrionik Dalam Penelitian Penyakit Parkinson	42
3. Meningkatkan Neuron Untuk Penggantian Pada Pasien Dengan Penyakit Parkinson	42
4. Menghidupkan Stem Cell Otak Sendiri Sebagai Mekanisme Perbaikan	44
5. Peran Masa Depan Stem Cell Dalam Perbaikan Cidera Tulang Belakang.....	45
6. Future Directions	47
BAB XIV	48
BAB XV	50
BAB XVI.....	51
1. Keunggulan Penggunaan Stem Cell sebagai Alternatif Terapi	52
2. Kendala Penggunaan Stem Cell sebagai Terapi	52
References	55

BAB 1

PENDAHULUAN

Taraf kesehatan suatu negara diukur dari tingkat harapan hidup masyarakatnya. Semakin tinggi tingkat harapan hidup manusia di suatu negara, maka semakin tinggi pula taraf kesehatan di negara tersebut, begitu pula sebaliknya (Noer, H.M.Jaifoellah, Dr. 2000). Tingkat harapan hidup manusia sangat berkaitan erat dengan tingkat morbiditas dan mortalitasnya. Semakin tinggi tingkat morbiditas dan mortalitasnya, semakin tinggi pula tingkat harapan hidupnya, begitu pula sebaliknya. Morbiditas dan mortalitas manusia berhubungan erat dengan timbulnya penyakit pada manusia.

Sampai saat ini kita telah mengenal berbagai macam penyakit. Secara umum, penyakit yang paling utama dapat diklasifikasikan berdasarkan patogenesis atau mekanisme terjadinya menjadi : penyakit Kongenital (Genetik dan non genetik) dan Didapat (Radang, Vaskuler, Gangguan pertumbuhan, Kerusakan dan perbaikan, serta Gangguan metabolik dan degeneratif). Sedangkan dalam terminologi penyebab, penyakit dapat disebabkan oleh : (1) Faktor genetik, yang dapat diturunkan, didapat sewaktu konsepsi atau embriogenesis atau didapat pada waktu kehidupan *postnatal*. (2) Faktor lingkungan, yang mana di dalam faktor lingkungan tersebut terdapat : agen penyebab infeksi, agen kimia, serta agen fisik penyebab penyakit. (3) Multifaktor, merupakan kerjasama antara faktor lingkungan dengan kerusakan genetik. Penyakit dapat juga dikelompokkan menjadi dua kelompok besar berdasarkan proses perjalanan dan hasil akhirnya, yaitu yang dapat disembuhkan dan yang tidak dapat disembuhkan (Underwood J.C. 1994).

Pada penyakit yang dapat disembuhkan, penderita akan mendapatkan berbagai terapi sebagai upaya untuk menyembuhkan penyakitnya. Terapi yang diberikan berdasarkan pada penyebab penyakitnya. Terdapat dua jenis terapi yang biasa digunakan, yaitu medikamentosa, dengan obat-obatan kausatif dan nonmedikamentosa, seperti operasi atau diet suportif. Sedangkan pada penyakit yang tidak dapat disembuhkan, terapi biasanya bertujuan untuk menghilangkan keluhan-keluhan yang mengganggu penderita, mencegah agar penyakit tidak bertambah parah serta memperbaiki keadaan umum penderita, baik dengan obat-obatan, diet, maupun operasi. Dengan kemajuan teknologi kedokteran saat ini, memungkinkan untuk melakukan transplantasi organ yang sehat dari pendonor ke penderita dalam upaya untuk mengobati para penderita penyakit yang tidak bisa disembuhkan, seperti leukimia, penyakit gagal ginjal terminal, gagal jantung, dan lain-lain (dr. Gunawan Tirtaharja. 2005; Sidiarto kusumaputro, 2005; Kompas 2005).

Namun pada kenyataannya, terapi-terapi yang diberikan kepada penderita, khususnya pada penderita penyakit yang tidak dapat disembuhkan bukan tanpa efek samping. Obat-obatan yang diberikan biasanya mempunyai efek samping yang dapat

merugikan bila dipakai dalam jangka waktu lama, karena akan meningkatkan toksisitas obat tersebut serta dapat meningkatkan toleransi tubuh terhadap obat tersebut. Sedangkan metode nonmedikamentosa, seperti operasi ataupun radioterapi juga bukan tanpa efek samping. Operasi yang dilakukan seperti pada pasien kanker berat tidak menyelesaikan masalah, namun hanya bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup dan mencegah agar penyakitnya tidak bertambah berat. Radioterapi yang biasa digunakan untuk mengobati penderita kanker juga mempunyai efek samping, yaitu dapat mendepresi sumsum tulang. Sedangkan pada metode transplantasi organ, akan meningkatkan risiko timbulnya reaksi penolakan jaringan terhadap organ baru dari donor, terlebih jika organ donor diperoleh dari donor yang bukan keluarganya. Sehingga masalahnya disini adalah bagaimana caranya agar dapat meningkatkan harapan hidup penderita penyakit-penyakit yang tidak dapat disembuhkan (dr. Gunawan Tirtaharja, 2005; Sidiarto kusumaputro, 2005; Kompas 2005).

Manusia memulai hidupnya sebagai makhluk bersel satu yang berasal dari persatuan sel sperma dari ayah dan sel telur dari ibu. Satu sel tunggal ini merupakan cikal-bakal manusia. Sel ini kemudian memperbanyak diri dengan cara membelah diri. Beberapa minggu setelah penyatuan sel sperma dan sel telur, sel-sel yang terbentuk mulai tumbuh berbeda satu sama lain dengan mengikuti perintah rahasia yang diberikan kepada mereka. Sel-sel ini kemudian mulai membentuk organ dalam, rangka, otak, dan seterusnya hingga menjadi suatu bentuk manusia yang sempurna. (Harun Yahya, 2004)

Sel merupakan komponen fungsional terkecil dari manusia. Perubahan yang terjadi pada satu sel atau beberapa sel dapat mempengaruhi fungsi utama dari sel tersebut (Guyton dan Hall, 2001). Perubahan fungsi/anatomis dari tubuh manusia pada dasarnya terjadi oleh karena adanya perubahan, kerusakan ataupun kematian satu atau beberapa sel tubuh manusia. Sehingga pada hakekatnya, penyakit yang terjadi pada manusia diawali oleh adanya perubahan, cedera sampai kematian sel.

Sel yang hilang melalui cedera atau secara normal akan diganti dari kumpulan *Stem cell (stem cell pool)*, yang merupakan anggota dari berbagai kelompok sel-sel cadangan yang berperan untuk mengganti sel-sel rusak selama kehidupan normal manusia, yang ada dalam kelompok sel labil atau stabil. *Stem cell* dapat membelah diri tanpa batas. Pada waktu *stem cell* ini dalam proses pembelahan mitosis, satu sel anak berkembang sesuai alur deferensiasi yang sesuai dengan keinginan dan fungsi jaringan. Satu sel yang lain tetap tinggal sebagai sel yang mempunyai sifat *stem cell* (Underwood J.C. 1994).

Dengan kemajuan teknologi kedokteran saat ini dan berdasarkan penelitian-penelitian yang telah banyak dilakukan mengenai *stem cell*, para ilmuwan telah memberikan suatu hipotesis bahwa *stem cell* di masa depan akan menjadi dasar terapi pada berbagai penyakit, seperti Parkinson, diabetes mellitus dan penyakit jantung (National Institution of Health, 2004). Jika ilmuwan dapat membuat *embryonic stem cell* berdeferensiasi menjadi berbagai sel spesifik, seperti sel ginjal, sel otot jantung, sel

pankreas, sel saraf, serta sel lain kemudian dicangkokkan ke organ tubuh untuk menggantikan jaringan yang rusak, mereka akan dapat menggunakan sel yang telah berdeferensiasi tersebut untuk mengobati beberapa penyakit di masa depan, seperti penyakit jantung, diabetes melitus, parkinson, kerusakan medula spinalis, degenerasi sel purkinje, distrofi muskuler duchenne's, dan kehilangan pendengaran dan penglihatan (National Institution of Health, 2004).

1. Penyakit Pada Manusia

Penyakit ialah suatu kondisi dimana terdapat keadaan tubuh yang abnormal yang menyebabkan hilangnya kondisi normal yang sehat. Penyakit merupakan manifestasi klinis, melalui tanda-tanda dan gejala-gejala, yang berhubungan dengan abnormalitas yang mendasarinya. Sampai saat ini kita telah mengenal berbagai macam penyakit. Secara umum, penyakit yang paling utama dapat diklasifikasikan berdasarkan patogenesis atau mekanisme terjadinya menjadi :

a. Kongenital

Penyakit kongenital dimulai sebelum lahir, tetapi sebagian baru memberikan tanda dan gejala klinis setelah dewasa. Penyakit kongenital mungkin disebabkan defek genetik, baik diturunkan dari kedua orang tuanya maupun mutasi genetik sebelum lahir atau faktor luar yang mengganggu pertumbuhan embrio atau fetus.

b. Didapat

- Radang

Penyakit radang merupakan kelompok penyakit yang reaksi radangnya merupakan komponen yang dominan. Misalnya: tonsilitis, dermatitis, dan lain-lain.

- Vaskuler

Gangguan vaskuler merupakan keadaan sebagai hasil dari gangguan aliran darah, baik dari, ke maupun di dalam organ. Segala pengurangan aliran darah akan menyebabkan terjadinya iskemi. Bila iskemi tetap terjadi unuk waktu yang lama, akan terjadi kematian jaringan, yang disebut infark. Contoh: infark miokard, infark otak.

- Gangguan pertumbuhan

Merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan yang abnormal termasuk penyesuaian terhadap perubahan lingkungan. Contoh : pembesaran jantung pada penderita hipertensi.

- Kerusakan dan perbaikan

Rudapaksa mekanik atau trauma dapat langsung menyebabkan penyakit; kelainan yang terjadi tergantung dari sifat dan besarnya rudapaksa.

- Gangguan metabolik dan degeneratif

Gangguan metabolik merupakan kelainan kongenital dan diturunkan, dan yang lain adalah didapat dan sebagian merupakan kelainan sekunder akibat

penyakit lain. Gangguan degeneratif ditandai oleh hilangnya struktur dan fungsi jaringan.

Sedangkan dalam terminologi penyebab, penyakit disebabkan oleh berbagai interaksi antara *host* (misalnya genetik) dengan faktor lingkungan. Dalam terminologi penyebab, penyakit dapat disebabkan oleh :

a. Faktor genetic

Kelainan genetik dapat diturunkan, didapat sewaktu konsepsi atau embriogenesis atau didapat pada waktu kehidupan *postnatal*. Kelainan genetik diturunkan atau didapat sering dihubungkan dengan kelainan metabolik kongenital atau defek struktural. Neoplasma merupakan akibat yang paling sering dari kelainan genetik yang didapat postnatal.

b. Faktor Lingkungan

Sebagian besar penyakit disebabkan faktor lingkungan dibandingkan dengan faktor genetik yang abnormal. Fakta menunjukkan bahwa kendati kita berusaha hidup dalam lingkungan yang bersih, kita berbagi tempat ini dengan banyak mikroorganisme. Pada situasi ini, tubuh manusia seperti "kastil yang terkepung". Tak perlu dikatakan, kastil itu, yang dikelilingi oleh musuh tak berhingga banyaknya, mestilah dilindungi dengan cara yang sangat lengkap dan teratur. Di dalam faktor lingkungan tersebut terdapat :

- Agen penyebab infeksi

Terdiri dari bakteri, virus, jamur dan parasit, baik itu yang berasal dari dalam tubuh manusia sebagai flora normal manusia, maupun yang berada di alam bebas. Agen penyebab infeksi sering memperlihatkan spesifitas jaringan. Beberapa organisme secara selektif akan menyerang organ tertentu atau sistem tertentu dari tubuh.

- Bahan kimia sebagai penyebab penyakit

Besarnya kemungkinan yang merugikan dari bahan-bahan kimia terhadap lingkungan dan tubuh manusia, seperti : obat-obatan baru, bahan pengawet makanan, obat pembasmi serangga, dan sebagainya. Bahan-bahan tersebut dapat memberikan efek korosif, efek metabolik, efek mutagenik dan reaksi alergi kepada manusia. Merokok, alkohol dan pengaruh merugikan dari obat atau penyalahgunaan obat juga dapat menimbulkan penyakit-penyakit yang serius.

- Agen fisik sebagai penyebab penyakit

Dapat berupa jejas mekanik, yang sangat jelas dan langsung terlihat, jejas panas, dan jejas radiasi, yang mempunyai paparan yang lebih kompleks pada kerusakan jaringan.

c. Multifaktor (genetik dan lingkungan)

Banyak penyakit yang sebelumnya tidak diketahui sebabnya, pada saat ini diketahui akibat adanya kerjasama antara faktor lingkungan dengan kerusakan genetik. Salah satu contohnya adalah diabetes melitus tipe 1 (Underwood J.C. 1994).

2. Sel Sebagai Unit terkecil

Sel dapat didefinisikan sebagai setiap masa protoplasma kecil yang menyusun jaringan yang terorganisir, terdiri dari sebuah nukleus yang dikelilingi dengan sitoplasma yang mengandung berbagai organel dan dibungkus dalam sel atau membrane plasma. Sel didefinisikan juga sebagai unit fundamental, struktural dan fungsional terkecil dalam tubuh. Sebuah sel yang dilihat melalui mikroskop cahaya diketahui memiliki dua struktur utama yaitu nukleus dan sitoplasma. Nukleus dipisahkan dengan sitoplasma melalui membran nukleus sedangkan sitoplasma dipisahkan dengan dunia luar melalui membran sel.

Adapun substansi–substansi yang berbeda yang menyusun sel secara keseluruhan disebut protoplasma. Protoplasma tersusun atas lima bahan utama yaitu karbohidrat, lipid, protein, elektrolit dan air. Seperti yang telah disebutkan, sel tidak hanya merupakan kantong yang berisi enzim, cairan dan bahan kimia. Tetapi dalam sel juga mengandung struktur – struktur fisik yang terorganisasi yang disebut sebagai organel. Beberapa contoh organel yang utama dalam sel ialah membran sel, membran nucleus, retikulum endoplasma, apparatus golgi, mitokondria, lisosom, sentriol, ribosom vesikel sekretoris (Guyton and Hall, 2001).

3. Mekanisme Tubuh Terhadap Cedera

Perubahan yang terjadi pada satu sel atau beberapa sel dapat mempengaruhi fungsi utama dari sel tersebut. Perubahan fungsi/anatomis dari tubuh manusia pada dasarnya terjadi oleh karena adanya perubahan, kerusakan ataupun kematian satu atau beberapa sel tubuh manusia. Sehingga penyakit yang terjadi pada manusia diawali oleh adanya perubahan, cedera sampai kematian sel (Underwood J.C,1994).

Akibat akhir dari suatu cedera tergantung pada banyak faktor. Terpenting di antara faktor tersebut ialah kemampuan sel untuk membelah diri dengan maksud untuk mengganti semua yang hilang, digabung dengan kemampuan untuk mengganti bentuk arsitektur yang kompleks. Regenerasi adalah proses dimana sel atau jaringan yang mengalami kerusakan karena ruda paksa atau sakit diganti oleh sel yang sama fungsinya. Kemampuan sel untuk membelah dan proliferasi menunjukkan adanya kemampuan regenerasi. Setelah mencapai dewasa, sel dapat dibagi ke dalam tiga populasi yaitu labil, stabil, dan permanen, tergantung pada kemampuannya untuk memperbarui diri :

a. Sel Labil

Mempunyai kemampuan yang baik untuk regenerasi, sehingga sel-sel yang hilang akan cepat diganti. Sel epitel permukaan tubuh dan sel hemopoetik sumsum tulang dan sel limfoid merupakan contoh khas dari kelompok ini. Biasanya mempunyai waktu hidup yang pendek dan waktu pengembalian yang cepat.

b. Sel Stabil

Membelah dengan kecepatan rendah/lambat dalam kondisi fisiologis, tetapi tetap mempunyai kemampuan membelah apabila diperlukan. Contoh yang baik adalah hepatosit dan sel tubulus ginjal.

c. Sel Permanen

Sel-sel ini hanya membelah pada kehidupan fetal dan tidak dapat diganti apabila rusak/hilang. Sel saraf, sel otot jantung dan sel otot serat lintang dianggap permanen karena tidak mempunyai kemampuan untuk membelah.

Kerusakan sebagian populasi sel labil yang terjadi dapat secara sempurna diperbaiki dengan proses penyembuhan. Namun selain proses penyembuhan, proses perbaikan kerusakan yang terjadi dapat pula mengalami proses organisasi, yaitu proses diperbaikinya jaringan tertentu dengan pembentukan jaringan ikat fibrovaskuler. Jaringan granulasi dibentuk pada stadium awal, sering pada dasar fibrin, dan setiap jaringan yang matidibuang oleh sel fagosit seperti neutrofil dan makrofag. Jaringan granulasi mengerut dan sedikit demi sedikit kolagen bertambah banyak sehingga terbentuk jaringan parut. Organisasi dapat pula terjadi akibat berkurangnya pasokan darah pada suatu jaringan (infark). Pada semua kejadian, daerah yang mengalami organisasi lebih kenyal padat dibandingkan dengan jaringan sehat, dan melisut. Sehingga dapat mengurangi fungsi yang seharusnya dari jaringan pada suatu organ yang mengalami organisasi tersebut. Dengan demikian morbiditas dan mortalitas akan meningkat (Underwood J.C. 1994).

BAB II

STEM CELL

1. Definisi *Stem Cell*

Stem cell dapat didefinisikan sebagai semua jenis prekursor atau sel induk yang menggambarkan stadium yang sedikit lebih lanjut daripada sel blas, dalam hal ini, *Stem Cell* mempunyai kapasitas untuk replikasi dan diferensiasi dan bersifat pluripoten, menghasilkan precursor berbagai jalur seldarah, seperti proeritrosit atau mieloblas, yang tidak dapat bereplikasi sendiri dan harus berdeferensiasi menjadi sel yang lebih matang (Dorland, W A Newman, 2002). Stem sel adalah sejenis sel yang mempunyai kemampuan membelah diri dalam periode yang tak terbatas untuk menghasilkan lebih banyak stem sel, atau untuk menghasilkan sel khusus. Karena kemampuan membelah diri menjadi berbagai jenis sel, Stem sel berpotensi memiliki sumber yang tak terbatas dari sel dewasa seperti tulang, otot, hati, atau sel darah.¹

Stem cell adalah sel yang sangat unik, stem sel mempunyai kemampuan luar biasa untuk berkembang menjadi jenis sel yang berbeda didalam tubuh. Sehingga stem sel dapat digunakan sebagai sistem perbaikan bagi tubuh. Stem sel secara teoritis dapat membelah diri menjadi banyak dalam tubuh manusia atau hewan menghasilkan berbagai jenis sel. Ketika stem sel membelah diri, setiap sel baru memiliki potensi untuk tetap menjadi stem sel atau menjadi jenis sel lain dengan fungsi/ciri lebih khusus (seperti sel otot, sel darah merah, sel otak, dll). Stem sel mempunyai tiga sifat umum yang sama, sebagai berikut:

- Stem sel dapat membelah diri dan memperbarui diri untuk jangka waktu yang lama
- Stem sel adalah sangat special
- Stem sel dapat membelah diri dan menjadi jenis sel tertentu dalam tubuh

2. Klasifikasi *Stem Cell*

Stem sel mempunyai dua karakteristik penting yang membedakan dari jenis sel lain. Pertama, stem sel adalah sel yang tidak khusus memperbarui diri untuk waktu yang lama melalui pembelahan sel. Kedua, dalam kondisi fisik atau eksperimen tertentu, stem sel dapat diciptakan menjadi sel-sel dengan fungsi khusus seperti sel sel yang berdetak di jantung atau sel-sel yang memproduksi insulin dari pankreas.. Para ilmuwan “bekerja” dengan dua jenis Stem Cell dari hewan dan manusia: Stem Cell embrio dan Stem Cell dewasa, yang memiliki fungsi dan karakteristik berbeda. Para ilmuwan mendapatkan atau memperoleh Stem Cell

pertama dari embrio tikus lebih dari 20 tahun yang lalu. Beberapa tahun setelah melakukan penelitian biologi dari Stem Cell tikus menghasilkan temuan, pada tahun 1998, tentang cara mengisolasi sel induk dari embrio manusia dan menumbuhkan sel di laboratorium. Sel-sel ini disebut stem sel manusia. Embrio yang digunakan dalam penelitian ini dibuat untuk tujuan infertilitas melalui prosedur fertilisasi in vitro dan ketika mereka tidak lagi diperlukan untuk tujuan itu, mereka disumbangkan untuk penelitian dengan persetujuan donor.³

a. *Embryonic stem cell*

Sesuai namanya, *embryonic stem cell* diperoleh dari embrio yang secara spesifik merupakan derivat dari embrio yang telah berkembang dari sel telur yang telah mengalami fertilisasi in vitro (dalam sebuah **clinical in-vitro fertilization**) dan kemudian didonasikan untuk kepentingan penelitian dengan sebelumnya donor diminta informed consent terlebih dahulu. *Embryonic stem cell* manusia merupakan derivat dari pertumbuhan embrio pada hari ke empat sampai kelima yang morfologinya menyerupai bola berongga yang dikenal sebagai blastosit. Blastosit mencakup 3 macam struktur yaitu trophoblas, yang merupakan lapisan sel yang mengelilingi blastosit; blastocoel, rongga didalam blastosit, dan *inner cell mass*, yang merupakan suatu kelompok sel yang kira-kira terdiri dari 30 sel pada salah satu ujung blastosol. (National Institute of Health, 2004)

Adapun untuk mengidentifikasi dari Stem Cell, para peneliti biasanya menggunakan beberapa macam test, meliputi :

- Menumbuhkan dan mensubkulturkan stem cell tersebut untuk beberapa bulan. Dan para ilmuwan akan memeriksa kultur dengan menggunakan mikroskop untuk melihat apakah sel tersebut sehat dan tetap tidak terdeferensiasi
- Menggunakan teknik spesifik untuk menentukan adanya “*Surface makers*’ yang hanya ditemukan pada sel yang tidak mengalami diferensiasi. Test penting lainnya ialah untuk menentukan protein yang dikenal sebagai oct-4, yang khas dibuat oleh sel yang tidak mengalami diferensiasi (*Undifferentiated cells*)
- Mempelajari kromosom sel dibawah mikroskop. metode ini digunakan untuk menaksir apakah kromosom rusak atau jika jumlah dari kromosom berubah. Tetapi pemeriksaan ini tidak berarti untuk mengetahui mutasi genetik di dalam sel.
- Menentukan apakah sel dapat di subkultur setelah didinginkan, dicairkan, dan diratakan kembali
- Menentukan apakah *embryonic stem cell* tersebut sudah pluripoten dengan mengizinkan sel tersebut untuk berdiferensiasi secara spontan didalam kultur sel, memanipulasi sel untuk berdiferensiasi kedalam tipe yang lebih spesifik dan menginjeksi sel tersebut kedalam tikus *immunosupressed* untuk

menguji susunan dari tumor jinak yang disebut teratoma (National Institute of Health, 2004; Sadler.T.W, 2000).

b. *Adult Stem Cell*

Adult stem cell (Stem Sel dewasa) adalah sel – sel yang tidak mengalami diferensiasi (undifferentiated) diantara sel – sel yang mengalami diferensiasi pada jaringan ataupun organ, yang dapat memperbaharui diri sendiri dan dapat berdeferensiasi untuk menghasilkan sel spesifik utama dari jaringan ataupun organ. (National Institute of Health, 2004). Tujuan utama terdapatnya *Adult stem cell* dalam tubuh organisme hidup ialah untuk memelihara dan memperbaiki jaringan dimana mereka ditemukan. Oleh karena itu, beberapa ilmuwan lebih menyukai memakai istilah somatic stem cell daripada *Adult stem cell*. Tidak seperti *embryonic stem cell* yang ditetapkan karena sumber mereka berasal dari “*inner cell mass*”, *Adult stem cell* dalam jaringan matur tidak diketahui asalnya.

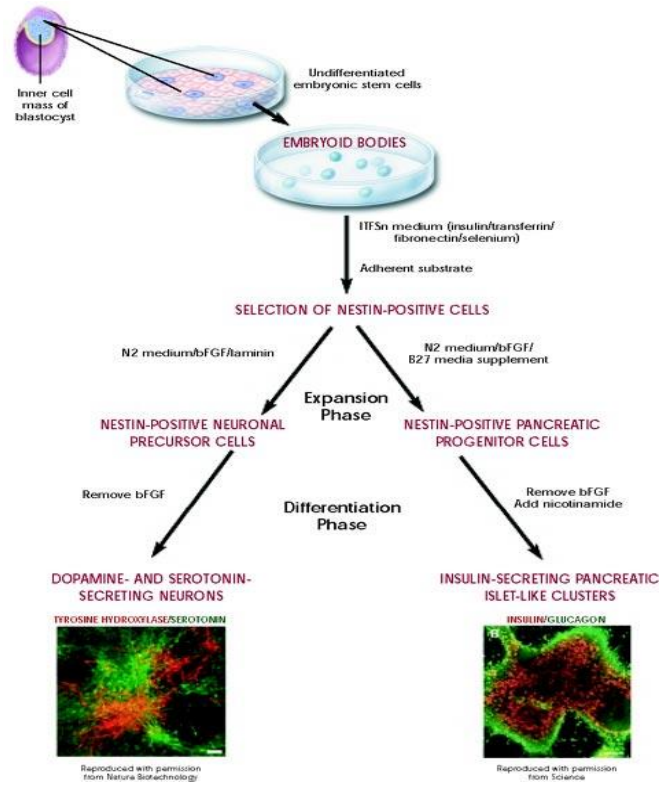
Penelitian tentang *Adult stem cell* akhir – akhir ini, telah menimbulkan kegembiraan yang luar biasa di kalangan ahli medis. Para ilmuwan telah menemukan *Adult stem cell* lebih banyak tempat daripada yang mereka pikirkan. Penemuan ini telah membuat para peneliti untuk berpikir mengenai kemungkinan penggunaan *Adult stem cell* sebagai transplant. Dan faktanya, *Adult stem cell* dari sumsum tulang telah digunakan sebagai transplant selama 30 tahun. Beberapa jenis *Adult stem cell*, kelihatannya telah menampilkan kemampuan unuk berdiferensiasi kedalam sejumlah sel yang berbeda, dalam kondisi yang tepat. Sehingga apabila diferensiasi dari *Adult stem cell* dapat dikontrol dalam labolatorium, sel ini mungkin dapat menjadi terapi dasar untuk berbagai macam penyakit serius.

Adult stem cell telah dapat diidentifikasi di banyak jaringan dan organ. Satu hal yang harus dimengerti tentang *Adult stem cell*, ialah jumlahnya dalam setiap jaringan sangatlah sedikit. Sel ini, dipercaya terletak diarea – area spesifik pada setiap jaringan dimana mereka dapat berdiam (tidak berpindah) selama beberapa tahun sampai mereka aktif disebabkan oleh penyakit ataupun kerusakan jaringan. Jaringan – jaringan yang diketahui telah memiliki Stem Cell ialah otak, sumsum tulang, darah tepi, pembuluh darah, otot lurik, kulit dan hati.

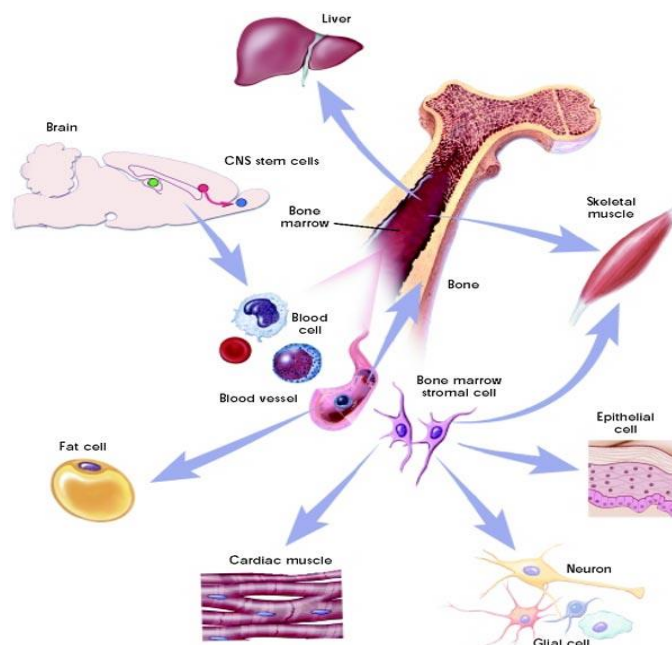
Dalam mengidentifikasi *Adult stem cell* biasanya menggunakan satu atau lebih dari 3 metode dibawah ini:

- Menandai sel dalam jaringan hidup dengan cap molekuler dan kemudian menentukan spesifik sel yang akan mereka bentuk.
- Memindahkan sel dari hewan hidup, menandainya dalam kutur jaringan dan mentransplantasikan mereka kembali kehewan lain untuk menentukan apakah sel tersebut kembali mendiami jaringan asal mereka.

- Mengisolasi sel dan menumbuhkannya dalam kultur sel dan memanipulasi mereka dalam kultur sel, biasanya dengan menambah faktor pertumbuhan atau memperkenalkan gen baru untuk menentukan sel apakah yang akan mereka bentuk. (National Institute of Health, 2004)



Gambar 1. Directed differentiation of mouse embryonic stem cells



Gambar 2. Plasticity of adult stem cells

BAB III

CLASSES OF STEM CELLS

Ada tiga bagian/ kelas dari Stem Cell: totipoten, multipoten, dan pluripotent

- Sel Telur yang telah dibuahi disebut totipoten, yang berarti berpotensi total menghasilkan semua jenis sel dalam tubuh
- Stem Cell yang dapat menghasilkan beberapa jenis sel yang berbeda umumnya disebut multipoten
- Stem Cell pluripoten dapat menghasilkan semua jenis sel dalam tubuh kecuali yang diperlukan untuk mengembangkan janin.⁴

Setelah sperma membuahi sel telur, zigot terbentuk yang kemudian memiliki potensi untuk berkembang menjadi embrio yang lengkap. Pada point ini, telur yang dibuahi adalah stem sel totipoten, yang berarti bahwa stem sel totipoten berpotensi untuk menciptakan jenis sel yang diperlukan untuk perkembangan embrio (ini termasuk membran dan jaringan luar embrio, embrio itu sendiri, dan semua jaringan dan organ *postembrionik*)

Beberapa jam pertama setelah pembuahan, sel telur yang telah dibuahi mengalami beberapa kali pembelahan sel yang menghasilkan sel totipotent identik. Karena sel sel ini masih terikat, itu berarti sel-sel berpotensi untuk berkembang menjadi manusia. Bahkan kembar identic terbentuk ketika dua sel totipotent terpisah dan berkembang menjadi embrio identik secara genetik.

Sel-sel totipoten mengalami beberapa kali pembelahan sel. Sekitar empat hari setelah pembuahan, sel totipoten mulai berspesialisasi dan membentuk blastokista. Blastokista adalah sebuah bola sel yang terdiri dari sel lapisan luar berongga, di dalamnya ada sekelompok sel yang disebut *inner cell mass*.

Lapisan luar sel akan membentuk plasenta dan jaringan lain yang diperlukan untuk mendukung dan perkembangan janin. *Inner cell mass* akan membentuk semua jaringan tubuh manusia, oleh karena itu, sel-sel ini adalah sel yang berkembang menjadi janin. Sel *inner cell mass* ini adalah pluripoten. Ini berarti bahwa pluripoten tersebut mampu muncul banyak, tapi tidak semua jenis sel yang diperlukan untuk perkembangan janin (misal: pluripoten mampu membentuk jaringan janin, tapi bukan jaringan plasenta). Hal ini Stem Cell pluripoten yang saat ini sedang dilakukan penelitian untuk penggunaan medis.

Sel-sel pluripoten kemudian selanjutnya berspesialisasi ke dalam Stem Cell, Stem Cell multipoten. Stem Cell Multipoten hanya untuk menghasilkan sel yang memiliki fungsi tertentu, misalnya Stem Cell darah menghasilkan sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit, dan sel-sel kulit batang menghasilkan berbagai jenis sel-sel kulit. Stem Cell multipoten ada di manusia dan orang dewasa, contoh yang mudah dipahami adalah

Stem Cell darah. Di setiap sumsum tulang manusia, sel-sel batang darah ada daripada terus-menerus mengisi kembali pasokan sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit.

1

BAB IV

THE SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN EMBRYONIC AND ADULT STEM CELLS

Embrio manusia dan Stem Cell dewasa memiliki kelebihan dan kekurangan mengenai potensi yang digunakan untuk terapi regeneratif berbasis sel. Tentu saja, Stem Cell dewasa dan embrio berbeda dalam jumlah dan tipe sel yang dibedakan. Stem Cell embrio dapat menjadi semua jenis sel tubuh karena bersifat pluripoten. Stem Cell dewasa umumnya terbatas pada diferensiasi menjadi berbagai jenis sel dari jaringan asal mereka. Namun, beberapa bukti menunjukkan bahwa plastisitas Stem Cell dewasa mungkin ada, meningkatkan jumlah tipe sel yang bisa menjadi Stem Cell dewasa.⁵

Sejumlah besar Stem Cell embrionik relatif mudah tumbuh dalam kultur, sementara Stem Cell dewasa jarang di jaringan dewasa dan metode untuk memperluas jumlahnya dalam kultur sel belum bekerja dengan baik. Ini adalah perbedaan penting, karena sejumlah besar sel diperlukan untuk terapi penggantian sel induk.^{2,5}

Keuntungan potensial menggunakan Stem Cell dari orang dewasa adalah bahwa sel dari pasien sendiri dapat berkembang dalam kultur dan kemudian diajukan lagi ke pasien. Penggunaan Stem Cell dewasa dari pasien sendiri berarti bahwa sel-sel tidak akan ditolak oleh sistem kekebalan tubuh. Ini merupakan keuntungan yang signifikan karena penolakan kekebalan adalah masalah yang sulit yang hanya dapat digagalkan dengan obat imunosupresif.⁵

Stem Cell embrionik dari donor yang dimasukkan ke dalam pasien dapat menyebabkan penolakan transplantasi. Namun, apakah penerima akan menolak donor Stem Cell embrionik belum ditentukan dalam percobaan manusia.⁵

Stem Cell berperan penting bagi organisme hidup karena berbagai alasan. Dalam embrio berusia 3 hingga 5 hari, yang disebut blastocyst, sel-sel induk dalam jaringan yang berkembang memunculkan beberapa jenis sel khusus yang membentuk jantung, paru-paru, kulit, dan jaringan lain. Dalam beberapa jaringan dewasa, seperti sumsum tulang, otot, dan otak, populasi Stem Cell dewasa menghasilkan penggantian sel yang hilang melalui keausan normal, cedera, atau penyakit. Telah dihipotesiskan oleh para ilmuwan bahwa Stem Cell mungkin, pada suatu saat dalam masa depan, menjadi dasar untuk mengobati penyakit seperti penyakit Parkinson, diabetes, dan penyakit jantung.^{2,5}

BAB V

PERANAN STEM CELL

1. Penyakit Degeneratif yang tidak Dapat Disembuhkan dan Terapinya

Penyakit degeneratif ditandai oleh hilangnya struktur dan fungsi jaringan, berhubungan dengan kondisi dimana degenerasi merupakan bentuk primer atau dominan, dan penyebabnya sebagian besar belum diketahui. Kebanyakan penyakit degeneratif adalah tidak dapat disembuhkan.² Beberapa contoh penyakit degeneratif yang tidak dapat disembuhkan adalah : gagal jantung, diabetes mellitus, penyakit alzheimer, parkinson, dan lain-lain. (dr. Gunawan Tirtaharja. 2005; Sidiarto kusumaputro, 2005; Kompas 2005).

Pada penyakit-penyakit tersebut, terapi yang diberikan adalah bertujuan untuk menghilangkan keluhan-keluhan yang mengganggu penderita, mencegah agar penyakit tidak bertambah parah serta memperbaiki keadaan umum penderita, baik dengan obat-obatan, diet, maupun operasi. Terapi-terapi yang diberikan tidak menghilangkan penyebab penyakit. Namun, terapi-terapi yang diberikan kepada penderita bukan tanpa efek samping. Obat-obatan yang diberikan biasanya mempunyai efek samping yang dapat merugikan bila dipakai dalam jangka waktu lama, karena akan meningkatkan toksisitas obat tersebut serta dapat meningkatkan toleransi tubuh terhadap obat tersebut. Sedangkan metode nonmedikamentosa, seperti operasi ataupun radioterapi juga bukan tanpa efek samping. Operasi yang dilakukan seperti pada pasien kanker berat tidak menyelesaikan masalah, namun hanya bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup dan mencegah agar penyakitnya tidak bertambah berat. Radioterapi yang biasa digunakan untuk mengobati penderita kanker juga mempunyai efek samping, yaitu dapat mendepresi sumsum tulang. Sedangkan pada metode transplantasi organ, akan meningkatkan risiko timbulnya reaksi penolakan jaringan terhadap organ baru dari donor, terlebih jika organ donor diperoleh dari donor yang bukan keluarganya. (dr. Gunawan Tirtaharja. 2005; Sidiarto kusumaputro, 2005; Kompas 2005).

2. Peranan *Stem Cell* Dalam Tubuh Manusia

a. *Embryonic stem cell*

Stem cell mempunyai dua karakteristik utama yang membedakannya dengan sel-sel yang lain. Pertama, mereka bukanlah sel spesifik, yang memperbarui diri sendiri dalam periode yang lama melalui pembelahan sel. Kedua, secara fisiologis maupun dibawah pengaruh kondisi buatan tertentu

dapat diinduksi untuk berdeferensiasi menjadi sel yang mempunyai fungsi spesifik, seperti sel otot jantung atau sel beta pankreas. (National Institute of Health, 2004).

Stem cell didapat dari hasil pembelahan zigot (pertemuan sel telur dan sperma) menjadi blastosit, pada usia 3-5 hari. Yaitu sekelompok sel dalam rongga yang terbungkus sel selubung. Sel selubung akan berkembang menjadi plasenta dan jaringan pendukung perkembangan janin. Sedangkan sel bagian dalam (*inner cell mass*) berkembang menjadi pelbagai organ tubuh. Sel pluripotent inilah yang disebut *embryonic stem cell*. (National Institute of Health, 2004)

b. *Adult Stem Cell*

Selain *embryonic stem cell*, sebenarnya *stem cell* bisa didapat dari sel tubuh makhluk dewasa, seperti sumsum tulang, otot, otak, darah tepi serta darah tali pusat. Secara umum *adult stem cell* dianggap sebagai multipoten, yang mempunyai potensi untuk berkembang menjadi jenis sel yang sesuai dengan organ yang ditempatinya, dan dalam jaringan tersebut akan menggantikan sel-sel dalam jaringan tersebut yang tidak normal, cedera atau mengalami kematian. Sebagai contoh, *adult stem cell* yang diperoleh dari sumsum tulang, sel darah tepi maupun darah tali pusat bisa membentuk pelbagai jenis darah, baik darah merah, darah putih maupun keping darah. Biasanya hal ini digunakan untuk terapi kanker darah (leukemia) dan penyakit-penyakit darah lainnya (National Institute of Health, 2004).

Fungsi dari *adult stem cell* terutama adalah : mereka berperan dalam pembentukan tipe jaringan dan organ spesifik selama periode perkembangan serta berperan dalam homeostasis jaringan dewasa dengan cara mengganti sel yang cedera atau mati. Dengan demikian, mereka berperan dalam menjaga jumlah total sel dalam jaringan atau organ tetap konstan dan dalam fungsinya yang normal (regenerasi dan rekonstruksi). Bisa dikatakan, inilah biangnya sel yang menyusun jaringan tubuh. Manakala kita terluka, misalnya, sel ini bertindak dengan membelah diri menjadi sel baru, menggantikan sel yang rusak. Kelebihan utama dari sel tunas dewasa adalah mereka tetap ada selama hidup organisme, sehingga dapat dipelajari dalam lingkungan alaminya. (Kompas Cyber Media, 2003)

3. *Stem Cell* Sebagai Alternatif Terapi di Masa Depan

a. *Embryonic Stem Cell*

Para ilmuwan telah memberikan suatu hipotesis bahwa *Stem Cell* di masa depan akan menjadi dasar terapi pada berbagai penyakit, seperti Parkinson, diabetes mellitus dan penyakit jantung. Jika ilmuwan dapat membuat *embryonic stem cell* berdeferensiasi menjadi berbagai sel spesifik, seperti sel ginjal, sel otot jantung, sel pankreas, sel saraf, serta sel lain kemudian dicangkokkan ke organ tubuh untuk menggantikan jaringan yang rusak, mereka akan dapat menggunakan sel yang telah berdeferensiasi tersebut

untuk mengobati beberapa penyakit di masa depan, seperti penyakit jantung, diabetes melitus, parkinson, kerusakan medula spinalis, degenerasi sel purkinje, distrofi muskuler duchenne's, dan kehilangan pendengaran dan penglihatan..

Studi mengenai embryonic stem cell terutama bertujuan untuk mengidentifikasi bagaimana stem cell yang belum berdeferensiasi dapat berdeferensiasi. Para peneliti meyakini bahwa proses “menghidupkan dan mematikan” sinyal gen merupakan inti dari proses deferensiasi. Beberapa kondisi medis yang serius seperti kanker atau kelainan kongenital disebabkan oleh karena pembelahan dan deferensiasi sel yang abnormal.

Sebagai contoh, memungkinkan untuk membentuk otot jantung yang sehat dalam laboratorium untuk kemudian ditransplantasikan kepada pasien penyakit jantung kronik. Penelitian terdahulu pada tikus dan binatang lainnya mengindikasikan bahwa stem cel sumsum tulang, ditransplantasikan ke dalam jantung yang rusak, dapat membentuk sel otot jantung dan dengan sukses membentuk populasi sel otot jantung yang sehat (National Institute of Health, 2004).

b. *Adult Stem Cell*

Adult stem cell didapat dari sel tubuh makhluk dewasa, seperti sumsum tulang, otot, otak, darah tepi serta darah tali pusat. Sel ini mempunyai potensi untuk berkembang menjadi jenis sel yang sesuai dengan organ yang ditempatinya, dan dalam jaringan tersebut akan menggantikan sel-sel dalam jaringan tersebut yang tidak normal, cedera atau mengalami kematian. Sebagai contoh, adult stem cell yang diperoleh dari sumsum tulang, sel darah tepi maupun darah tali pusat bisa membentuk pelbagai jenis darah, baik darah merah, darah putih maupun keping darah. Kemajuan teknologi di bidang kedokteran memungkinkan untuk menggunakan adult stem cell pada manusia untuk mengobati berbagai penyakit. Ada 72 penyakit yang bisa disembuhkan melalui sel induk dewaa, dengan menggunakan transplantasi hemopoetik Stem Cell yang diambil dari darah tali pusat. Kebanyakan adalah penyakit sangat serius macam leukimia, bermacam bentuk anemia, serta myeloma (Gerald Udolph, 2005).

Hingga saat ini, pendapat yang masih dipakai adalah adult stem cell hanya dapat berkembang menjadi sel spesifik sesuai dengan jaringan yang asalnya, tidak seperti embryonic stem cell yang dapat berkembang menjadi berbagai macam jenis sel tubuh. Menurut laporan penelitian terakhir dari Griffith University oleh Professor Alan Mackay-Sim, adult stem cell yang diambil dari rongga hidung (olfactory stem cell) dapat berkembang menjadi sel hati, sel jantung, sel ginjal, sel otot, sel otak, dan sel saraf. Dan juga olfactory stem cell tidak menimbulkan reaksi penolakan dari tubuh penderita ketika sel tersebut ditransplantasikan serta tidak beresiko menimbulkan tumor, seperti yang sering terjadi pada *embryonic stem cell* (CNN International, 2005).

BAB VI

CARA KERJA STEM CELL

Cara Kerja dan Pemanfaatan *Stem Cell* Sebagai Alternatif Terapi

1. *Embryonic Stem Cell*

Embryonic stem cell sesuai dengan namanya, didapatkan dari embrio. Untuk mendapatkan stem cell, orang harus menghentikan pertumbuhan embrio. Tentu saja proses ini terjadi di luar tubuh, yaitu di laboratorium sebagaimana dilakukan pada proses bayi tabung (in vitro fertilization/ivf). Bahkan kebanyakan embrio penelitian berasal dari sisa program bayi tabung atau dari janin yang mati karena aborsi. Sel ini dapat dipergunakan untuk keperluan penelitian setelah mendapatkan persetujuan dari keluarga donor.

Penggunaan embryonic stem cell untuk keperluan penelitian tidak didapatkan dari embrio pada rahim wanita. Sel ini didapatkan dari embrio ketika stadium blastokista atau sekitar usia 4-5 hari. Blastokista mengandung tiga struktur di dalamnya, yaitu trophoblast (lapisan sel yang mengelilingi blastokista), blastosol (ruangan di dalam blastokista) dan inner cell mass (sekelompok sel di dalam blastosol). Menumbuhkan sel di dalam laboratorium disebut kultur sel. Embryonic stem cell dapat diisolasi dengan cara memindahkan inner cell mass dari embrio pada tabung plastic yang telah diberi medium berupa campuran factor pertumbuhan biokimia. Cloning terapeutik sel akan membelah dan tersebar ke seluruh permukaan tabung. Pada permukaan dalam dari tabung, dilapisi oleh sel kulit embrio tikus yang telah dibuat supaya tidak membelah. Lapisan dalam ini disebut feeder layer. Tujuan adanya lapisan di bagian dalam tabung adalah untuk membuat permukaan dalam menjadi lengket, sehingga inner cell mass dapat melekat padanya, selain itu feeder layer ini yang akan mentransport nutrisi ke dalam media kultur. Saat ini para peneliti masih memikirkan cara untuk dapat menumbuhkan embryonic stem cell tanpa adanya feeder layer tersebut, dikarenakan tingginya risiko transmisi virus atau makromolekul ke dalam sel embrio. (National institute of health, 2004)

Setelah beberapa hari, dengan sejumlah perlakuan, sel-sel dalam inner cell mass akan berkembang menjadi sel pluripotent yang mampu berkembang menjadi jenis sel tubuh apa pun. Cloning terapeutik setelah itu, sel-sel tersebut akan dipindahkan ke beberapa tabung kultur baru, proses ini dinamakan subkultur, dan dilakukan beberapa kali. Setelah enam bulan atau lebih, akan didapatkan jutaan embryonic stem cell. Embryonic stem cell yang berproliferasi dalam kultur sel tanpa berdeferensiasi, disebut pluripoten.

Setelah terbentuk jutaan stem cell embrio, kelompok sel tersebut dapat disimpan untuk tujuan penelitian berikutnya. (National institute of health, 2004)

Para ilmuwan menggunakan serangkaian test dalam menumbuhkan sekelompok embryonic stem cell sebagai berikut :

- Penumbuhan dan subkultur stem cell dalam beberapa bulan. Hal ini untuk memastikan sel mempunyai kemampuan untuk memperbarui diri dalam jangka waktu yang lama. Peneliti mengamati kultur dengan mikroskop untuk melihat sel-sel yang belum berdiferensiasi.
- Menggunakan teknik spesifik untuk menentukan keberadaan penanda permukaan yang hanya ditemukan pada sel yang belum berdeferensiasi. Tes lain yang penting adalah tes keberadaan protein Oct-4 yang dibuat oleh sel yang belum berdeferensiasi. Oct-4 adalah factor transkripsi, yang 'menghidupkan dan mematikan' gen disaat diperlukan, yang merupakan bagian penting dari proses deferensiasi sel.
- Mengamati kromosom dibawah mikroskop. Hal ini untuk menilai ada tidaknya kerusakan/perubahan kromosom. Namun, hal ini tidak dapat mendeteksi adanya mutasi genetik.
- Menentukan apakah sel-sel tersebut dapat dilakukan subkultur kembali setelah disimpan/dibekukan.
- Dilakukan tes untuk mengetahui apakah embryonic stem cell tersebut pluripoten, dengan: membiarkan sel untuk berdeferensiasi spontan dalam kultur sel, memanipulasi sel sehingga dapat berdeferensiasi membentuk sel-sel spesifik, atau dengan menginjeksikan sel-sel tersebut ke dalam tubuh tikus yang dibuat immunosupresi untuk mengetahui terbentuk tidaknya tumor jinak, yaitu teratoma. Teratoma merupakan suatu tumor jinak yang mengandung tipe sel yang telah berdeferensiasi. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa *Embryonic stem cell* dapat berdeferensiasi membentuk sel-sel spesifik. (National Institute of Health, 2004)

Sepanjang *Embryonic stem cell* dalam kultur sel tumbuh dalam kondisi tertentu, mereka akan tetap dalam keadaan tidak berdeferensiasi. Namun jika mereka dibiarkan untuk membentuk badan embrio, maka mereka akan berdeferensiasi spontan. Meskipun diferensiasi spontan merupakan indikasi sehatnya kultur *Embryonic stem cell*, namun hal ini bukan merupakan cara yang efisien untuk memproduksi kultur sel yang spesifik. (National Institute of Health, 2004)

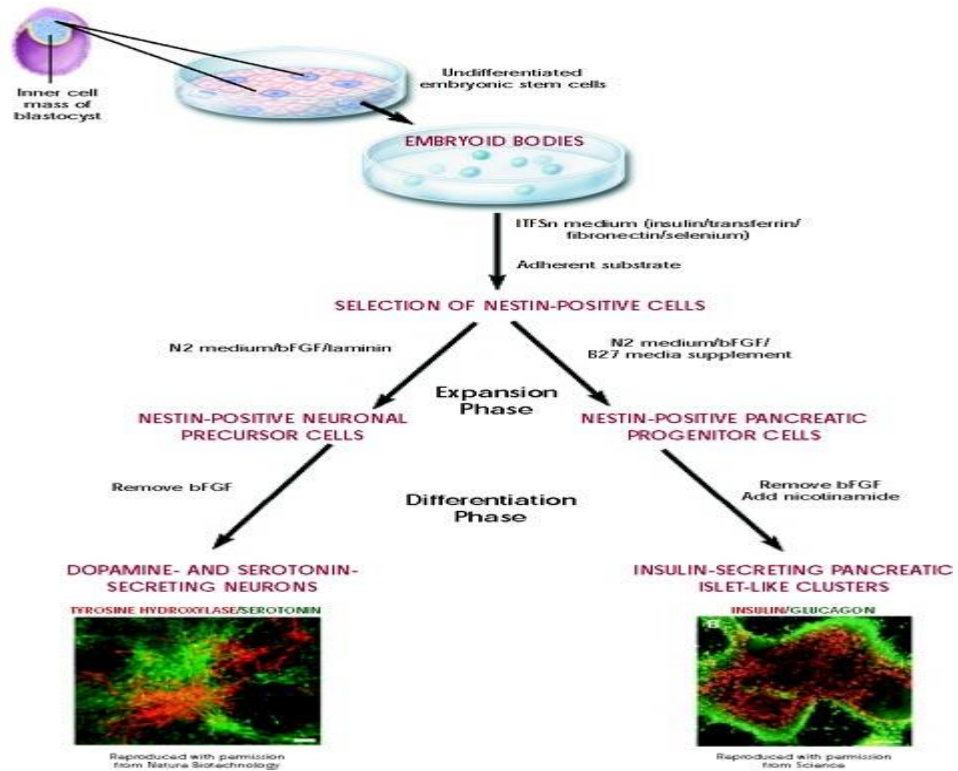
Untuk itu, dalam rangka membentuk kultur sel spesifik, Yang selanjutnya perlu dicari adalah molekul yang menjadi pemicu proses diferensiasi sel ES menjadi sel tertentu, seperti sel otot jantung, sel sraf, dll. Saat ini beberapa molekul yang memiliki potensi, seperti retinol-vitamin A yang mengubah sel

ES menjadi neuron, ditemukan secara kebetulan, para peneliti mencoba untuk mengontrol diferensiasi dari Embryonic stem cell. Sampai saat ini, para ilmuwan sedang mencoba berbagai cara untuk membuat stem cell dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel spesifik, misal dengan mencoba merubah komposisi kimia dari media kultur, merubah permukaan lempeng kultur, atau memodifikasi sel dengan menyisipkan gen spesifik. Namun sampai saat ini mekanisme rincinya belum diketahui. (National Institute of Health, 2004).

Teknologi sel ES tidak berhenti pada isolasi dan pembiakan saja. Untuk dapat dicangkokkan nantinya kepada pasien, sel ES itu harus memiliki genom yang sama dengan pasien supaya tak ada penolakan dari sistem kekebalan tubuh, karena bagaimanapun Embryonic stem cell merupakan sel dari individu yang belum tentu cocok bagi individu lainnya. Di sinilah perkawinan antara teknologi kloning reproduksi dan teknologi sel ES terjadi yang kemudian melahirkan kloning terapi.

Untuk mengantisipasi penolakan tubuh pasien, kini dikembangkan pembuatan stem cell yang identik dengan manusia dewasa (autologous embryonic cells). Ada tiga teknik yang digunakan, yaitu transfer inti sel somatik atau kloning terapeutik manusia. Yaitu menyatukan sel inti dari manusia dewasa ke dalam sel telur donor yang telah dienukleasi (dihilangkan inti selnya) menggunakan kejutan elektrik. Dengan demikian DNA sel pasien kembali pada tahap embrionik dan menghasilkan stem cell yang identik dengan tubuhnya. Teknik kedua adalah partenogenesis di mana sel telur lengkap dengan inti sel langsung diaktivasi untuk membelah diri lewat sejumlah perlakuan. Teknik ketiga, transfer ooplasma. Cara ini merupakan kebalikan transfer inti, yaitu menghilangkan sitoplasma, kemudian sel telur yang sedang tumbuh ditransfer ke sel pasien untuk mengubahnya menjadi stem cell. Teknik kloning atau transfer inti sel ini digunakan untuk mencegah respons imun dari tubuh penerima. Karena itu, dibuat embrio menggunakan inti sel dari orang yang akan mendapat transplantasi stem cell, sehingga pasti sesuai dan tidak mengalami penolakan oleh tubuh (National Institute of Health, 2004).

Adapun cara untuk menstimulasi stem cell untuk berdiferensiasi dapat digambarkan pada bagan dibawah ini:



gambar 3: Pembiakan *embryonic Stem Cell*

2. Adult Stem Cell

Umumnya, semakin muda sumber stem cell, semakin banyak gunanya. Sumber stem cell paling baik sesungguhnya adalah dari embrio. Sumber ini jauh lebih baik karena bisa "menghasilkan" bermacam jenis sel: jantung, paru-paru, otot, kulit. Pokoknya, semua organ. Sayangnya, karena alasan moral, banyak negara yang mengontrol ketat penelitian soal stem cell yang bersumber dari embrio ini.

Makanya, kemudian dicarilah sumber Adult stem cell. Kalau yang ini, banyak sumbernya. Yang terbaru dari otak, otot, kulit, liver, bahkan gigi. Tapi semua itu masih sebatas percobaan. Yang sudah berjalan yaitu dari sumsum tulang belakang dan dari darah tali pusar yang kini mulai marak dilakukan.

Darah tali pusar merupakan darah yang diambil dari tali pusar atau plasenta sesaat setelah seorang bayi dilahirkan. Darah tali pusar kaya akan haematopoietic stem cells (HSCs) atau stem cell hematopoietik (sel induk pembentuk darah) yang mampu memproduksi sel-sel darah baru baik sel darah merah, sel darah putih maupun keping darah yang sehat. Sudah lebih dari 15 tahun para dokter dan peneliti mulai mengambil darah tali pusat, membekukan dan menyimpan darah tali pusar dalam bank darah tali pusar.

Sampai saat ini ada 72 penyakit yang saat ini dapat diobati dengan pencangkokan HSCs. Kebanyakan dari penyakit ini adalah penyakit yang berat, seperti leukemia, beberapa jenis anemia, myeloma, dan Hodgkin's disease. Transplantasi HSCs digunakan untuk menghasilkan sumsum tulang belakang penderita penyakit-penyakit tersebut. Transplantasi HSCs diperlukan manakala sumsum tulang belakang pasien tidak berfungsi karena suatu penyakit. Transplantasi HSCs lalu diperlukan untuk mengisi kekosongan darah dan sistem kekebalan. HSCs yang ditransplantasikan tadi akan menghasilkan sel darah merah, sel darah putih, dan sel penggumpal.

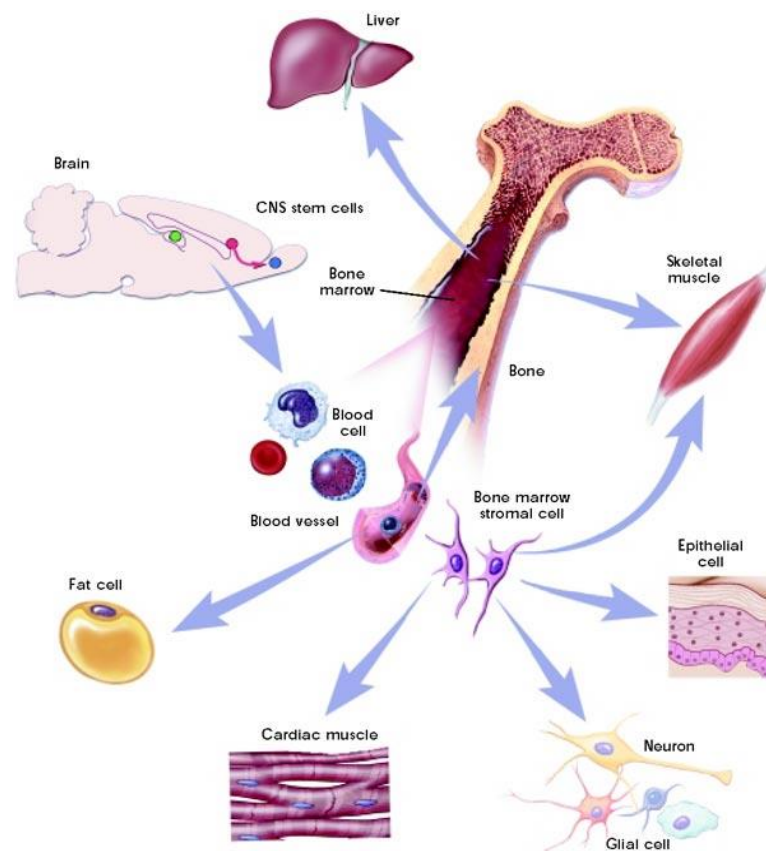
Selain transplantasi HSCs, dapat juga dilakukan Transplantasi sumsum tulang, Namun Transplantasi darah tali pusat saat ini semakin populer dibandingkan transplantasi sumsum tulang karena:

- Proses pengambilan darah tali pusat tidak beresiko untuk ibu dan anak, sedangkan untuk sumsum tulang donor harus menjalani pembiusan dan ada resiko infeksi.
- Pengambilan sum-sum tulang adalah proses yang menyakitkan dan perlu operasi. Pengambilan darah tali pusat adalah proses yang tidak menyakitkan untuk ibu dan anak, hanya sebuah jarum yang perlu ditusukan ke tali pusat yang telah dipotong, dan hanya memerlukan waktu beberapa menit.
- Kekurangan besar dari pencangkokan sum-sum tulang adalah sedikitnya sum-sum tulang yang bisa dicangkok, terutama untuk orang dari etnik minoritas. Hanya sedikit pasien dapat menemukan donor yang cocok. Diperkirakan hanya 25-30% dari pasien yang memerlukan pencangkokan dapat menemukan donor yang cocok dari keluarganya, dan kemungkinan untuk mendapat donor yang cocok dari orang yang tidak ada hubungan darah adalah 1 dari 20000. Kalau donor dan penerimanya tidak cocok dengan sempurna, bisa terjadi komplikasi yang serius yang dikenal dengan Graft versus Host disease (GvHD). Ini terjadi ketika sel yang baru (the graft) bereaksi terhadap tubuh pasien (the host).
- Darah Tali pusat selalu siap digunakan kapan saja diperlukan Sebab, ia bisa disimpan di kulkas cryogenic yang sangat dingin, sampai minus 180C. Sumsum tulang hanya diambil ketika diperlukan, kemungkinan perlu beberapa minggu atau bulan untuk mendapat donor yang cocok dan rela untuk diambil.
- Karena sel induk dari darah tali pusat lebih primitif dari yang ada di sumsum tulang, lebih sedikit kejadian Graft versus Host Disease (GvHD), atau ketika yang dicangkokkan melawan tubuh tempat pencangkokan. Kemungkinan tubuh menolak pencangkokan juga lebih kecil. Ini memungkinkan untuk melakukan pencangkokan dengan donor yang tidak

benar-benar cocok sempurna. Oleh sebab itu darah tali pusat lebih mudah dipergunakan.

- Jika seorang pasien memerlukan transplantasi, donor harus cocok dengan pasien. Kecocokan ini dilihat dalam hal surface antigen yang dikenal sebagai human leukocyte antigen, atau penanda HLA. Ada enam HLA dalam tubuh kita, dan pada transplantasi sumsum tulang belakang, keenam HLA pasien harus cocok dengan keenam HLA donor. Transplantasi darah tali pusat mensyaratkan minimal tiga HLA saja yang cocok (Kompas Cyber Media, 2003).

Adapun cara untuk menstimulasi stem cell untuk berdiferensiasi dapat digambarkan pada bagan dibawah ini:



Gambar 4: spectrum pertumbuhan *adult stem cell*

Meski begitu, ada juga kekurangannya. Karena *Stem cell* di darah tali pusat tergolong lebih primitif dibandingkan dengan yang ada di sumsum tulang belakang, proses penyatuannya yang memerlukan waktu lebih lama membuat pasien penerima transplantasi berisiko infeksi untuk jangka waktu yang lama. Kelemahan lainnya, pengambilan UCB hanya mengandung stem cell yang cukup untuk transplantasi seorang anak atau dewasa muda berbobot 45 - 50 kg (Kompas Cyber Media., 2003).

Secara teoretis sel yang sudah berkembang jauh bisa diprogram kembali. Sejumlah penelitian pada hewan membuktikan teori ini. Sebagaimana ditulis di Newsweek 16 Juli 2001, Adult stem cell multipotent yang didapat dari sumsum tulang belakang tikus dewasa mampu membuat sel saraf (neuron), sel hati, sel paru serta sel lambung dan usus. Ketika dicangkokkan ke tikus yang mengalami gangguan jantung, stem cell dari sumsum tulang belakang mampu berkembang menjadi sel jantung dan menggantikan jaringan yang rusak. Agustus 2000 Dr Ira Black dari Fakultas Kedokteran Robert Wood Johnson melaporkan keberhasilannya mengarahkan stem cell dari sumsum tulang belakang tikus yang biasanya berkembang menjadi otot, tendon, ligamen serta tulang rawan menjadi sel saraf. Lantas ia mencangkokkan ke otak tikus dan berfungsi baik. Hal ini menjadi alasan bagi mereka yang menentang penggunaan embrio.

BAB VII

THE POTENTIAL USES OF HUMAN STEM CELLS

Ada banyak cara dimana Stem Cell manusia dapat digunakan dalam penelitian dasar dan penelitian klinis. Namun, ada banyak kendala teknis antara Stem Cell dan realisasi penggunaan ini, yang hanya akan diatasi dengan penelitian Stem Cell yang intensif.

Studi Stem Cell embrionik manusia dapat menghasilkan informasi tentang peristiwa kompleks yang terjadi selama perkembangan manusia. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi bagaimana Stem Cell yang tidak berdiferensiasi menjadi berbeda. Para ilmuwan tahu bahwa menghidupkan dan mematikan gen adalah inti dari proses ini. Beberapa kondisi medis yang paling serius, seperti kanker dan cacat lahir, disebabkan pembelahan sel yang abnormal dan diferensiasi. Pemahaman yang lebih baik tentang kontrol genetik dan molekuler dari proses ini dapat menghasilkan informasi tentang bagaimana penyakit tersebut muncul dan menyarankan strategi baru untuk terapi. Hambatan signifikan untuk penggunaan ini dan sebagian besar penggunaan Stem Cell adalah bahwa para ilmuwan belum sepenuhnya memahami penghubung yang menghidupkan dan mematikan gen tertentu untuk mempengaruhi diferensiasi sel induk.⁶

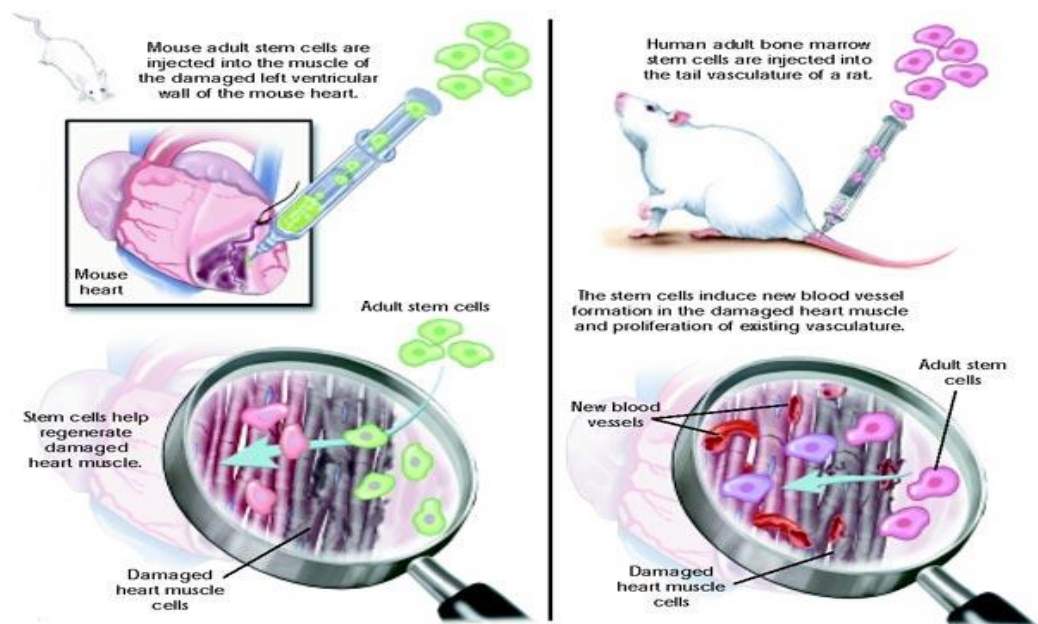
Stem Cell manusia juga bisa digunakan untuk menguji obat baru. Misalnya, obat-obatan baru dapat diuji keamanannya pada sel-sel yang dibedakan pada sel terdiferensiasi yang dihasilkan dari lapisan sel pluripotent manusia. Stem Cell pluripoten yang terisolasi dari embrio manusia yang berumur beberapa hari. Sel-sel dari embrio ini dapat digunakan untuk membuat kultur lapisan Stem Cell pluripotent yang dapat ditanam tanpa batas di laboratorium. Lapisan Stem Cell pluripotent juga telah dikembangkan dari jaringan janin yang diperoleh dari jaringan janin (lebih tua dari 8 minggu perkembangan).⁶

Jenis lapisan sel lainnya sudah digunakan dengan cara ini. Garis sel kanker, misalnya, digunakan untuk menyaring obat anti tumor potensial. Tetapi, ketersediaan Stem Cell pluripotent akan memungkinkan pengujian obat dalam jenis sel yang lebih luas. Namun, untuk menyaring obat secara efektif, kondisinya harus sama ketika membandingkan obat yang berbeda. Oleh karena itu, para ilmuwan harus mampu untuk secara tepat mengontrol diferensiasi Stem Cell menjadi tipe sel spesifik dimana obat akan diuji. Pengetahuan terkini tentang tanda-tanda yang mengendalikan diferensiasi gagal untuk bisa meniru kondisi ini dengan tepat sehingga secara konsisten memiliki sel-sel yang sama dibedakan untuk setiap obat yang diuji.⁶

BAB VIII

CELL-BASED THERAPIES

Mungkin penerapan potensial Stem Cell manusia yang paling penting adalah pembentukan sel dan jaringan yang dapat digunakan untuk terapi berbasis sel. Alasan utama untuk menggunakan Stem Cell dalam terapi gen berbasis sel adalah populasi sel yang memperbaharui diri dan dengan demikian dapat mengurangi atau menghilangkan kebutuhan untuk pemberian terapi gen yang berulang. Saat ini, organ dan jaringan yang disumbangkan sering digunakan untuk menggantikan jaringan yang sakit atau rusak, tetapi kebutuhan jaringan dan organ yang jauh lebih besar daripada persediaan yang tersedia. Stem Cell, diperintahkan untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu, memberikan kemungkinan sumber terbarukan sel dan jaringan pengganti untuk mengobati penyakit, termasuk penyakit Parkinson dan Alzheimer, cedera sumsum tulang belakang, stroke, luka bakar, penyakit jantung, diabetes, osteoarthritis, dan radang sendi reumatoid.^{6,7}



Gambar 5. Perbaikan otot jantung dengan Stem Cell dewasa

Misalnya, dimungkinkan untuk menghasilkan sel-sel otot jantung yang sehat di laboratorium dan kemudian mentransplantasikan sel-sel tersebut ke pasien dengan penyakit jantung kronis. Penelitian awal pada tikus dan hewan lainnya menunjukkan bahwa Stem Cell sumsum tulang, yang ditransplantasikan ke jantung yang rusak, dapat

menghasilkan sel otot jantung dan berhasil mengisi kembali jaringan jantung. Penelitian terbaru lainnya dalam sistem kultur sel menunjukkan bahwa mungkin untuk mengarahkan diferensiasi Stem Cell embrionik atau sel sumsum tulang orang dewasa ke dalam sel otot jantung (Figure 3).

Satu-satunya jenis sel induk manusia yang digunakan dalam uji coba terapi gen sejauh ini adalah Stem Cell hematopoietik. Aplikasi klinis terapi gen berbasis Stem Cell hematopoietik juga beragam, meluas hingga transplantasi organ, gangguan darah dan sumsum tulang, dan gangguan sistem kekebalan tubuh. Namun, beberapa jenis stem lainnya sedang dipelajari sebagai calon pembawa pengiriman gen. Mereka termasuk sel-sel induk pembentuk otot yang dikenal sebagai myoblas, sel-sel induk pembentuk tulang yang disebut osteoblas, dan sel-sel induk saraf.⁷

Myoblast kelihatannya menjadi kandidat yang baik untuk digunakan dalam terapi gen karena sifat biologisnya yang tidak biasa dan menguntungkan: ketika disuntikkan ke dalam otot, mereka menyatu dengan serat otot di sekitarnya dan menjadi bagian integral dari jaringan otot. Selain itu, karena jaringan otot umumnya disuplai dengan baik oleh saraf dan darah, agen terapeutik yang dihasilkan oleh transgen juga dapat diakses oleh saraf dan sistem peredaran darah. Dengan demikian, myoblasts mungkin tidak hanya berguna untuk mengobati kelainan otot seperti distrofi otot, tetapi juga kelainan non otot seperti penyakit neurodegeneratif, defisiensi hormon turunan, hemofilia, dan kanker.⁸

Sistem terapi gen berbasis sel lain yang sedang diselidiki melibatkan penggunaan osteoblas, atau sel-sel induk pembentuk tulang. Dalam studi pendahuluan baru-baru ini meneliti pendekatan terapi gen untuk perbaikan tulang dan regenerasi, peneliti rekayasa genetika osteoblas untuk menghasilkan faktor pertumbuhan tulang. Osteoblas ditambahkan ke matriks biodegradable yang dapat bertindak sebagai rangka untuk pembentukan tulang baru. Dalam waktu satu bulan setelah rangka yang penuh sel diimplantasikan ke tikus, pembentukan tulang baru dapat dideteksi. Meskipun perjalanan masih dalam tahap awal, ini memberikan harapan alternatif yang efektif untuk teknik okulasi tulang konvensional.⁹

Agar bermanfaat untuk tujuan transplantasi, sel induk harus dibuat secara reproduktif untuk:

- Berkembangbiak secara luas dan menghasilkan jumlah jaringan yang cukup.
- Membedakan menjadi tipe sel yang diinginkan.
- Bertahan hidup di penerima setelah transplantasi.
- Integrasikan ke dalam jaringan di sekitarnya setelah transplantasi.
- Berfungsi dengan tepat selama masa hidup penerima.
- Hindari melukai penerima dengan cara apa pun.

Ketika para ilmuwan mempelajari lebih banyak tentang Stem Cell, dimungkinkan untuk menggunakan sel tidak hanya dalam terapi berbasis sel, tetapi juga untuk menyaring obat dan racun baru dan memahami cacat lahir.⁶

BAB IX

THE BEST TYPE OF STEM CELL USED FOR THERAPY

Stem Cell pluripotent, sementara memiliki potensi terapi besar, menghadapi tantangan teknis yang tangguh. Pertama, para ilmuwan harus mempelajari bagaimana mengendalikan perkembangan mereka ke semua jenis sel yang berbeda dalam tubuh. Kedua, sel-sel sekarang tersedia untuk penelitian kemungkinan akan ditolak oleh sistem kekebalan tubuh pasien. Pertimbangan serius lainnya adalah bahwa gagasan menggunakan Stem Cell dari embrio manusia atau jaringan janin manusia mengganggu banyak orang dengan alasan etis.

Sampai saat ini, ada sedikit bukti bahwa Stem Cell dewasa multipoten bisa mengubah arah dan memberikan fleksibilitas yang peneliti butuhkan untuk mengatasi semua penyakit dan gangguan medis yang mereka inginkan. Namun, temuan baru pada hewan menunjukkan bahwa bahkan setelah Stem Cell mulai berspesialisasi, mungkin lebih fleksibel daripada yang diperkirakan sebelumnya.¹⁰

Saat ini ada beberapa keterbatasan untuk menggunakan Stem Cell dewasa. Meskipun berbagai jenis Stem Cell multipoten telah diidentifikasi, Stem Cell dewasa yang dapat memunculkan semua jenis sel dan jaringan belum ditemukan. Stem Cell dewasa sering muncul hanya dalam jumlah kecil dan karenanya sulit untuk diisolasi dan dimurnikan. Ada juga bukti bahwa mereka mungkin tidak memiliki kapasitas yang sama untuk berkembang biak seperti halnya Stem Cell embrionik. Akhirnya, Stem Cell dewasa mungkin mengandung lebih banyak kelainan DNA yang disebabkan oleh sinar matahari, racun, dan kesalahan dalam membuat lebih banyak tiruan DNA selama masa hidup. Kelemahan potensial ini dapat membatasi kegunaan Stem Cell dewasa.¹⁰

BAB X

STEM CELLS AND DISEASES

Mempelajari Stem Cell akan membantu kita memahami bagaimana mereka berubah menjadi susunan sel khusus yang mempesona yang membuatnya menjadi seperti kita. Beberapa kondisi medis yang paling serius, seperti kanker dan cacat lahir, disebabkan oleh masalah yang terjadi di suatu tempat dalam proses ini. Pemahaman yang lebih baik tentang perkembangan sel normal akan memungkinkan kita untuk memahami dan mungkin memperbaiki kesalahan yang menyebabkan kondisi medis ini.

Aplikasi potensial Stem Cell lainnya adalah membuat sel dan jaringan untuk terapi medis. Saat ini, organ dan jaringan yang disumbangkan sering digunakan untuk menggantikan mereka yang sakit atau hancur. Namun sayangnya, jumlah orang yang membutuhkan transplantasi jauh melebihi jumlah organ yang tersedia untuk transplantasi. Stem Cell pluripotent menawarkan kemungkinan dari sebuah sumber terbarukan sel pengganti dan jaringan untuk mengobati berbagai penyakit, kondisi, dan kecacatan termasuk penyakit Parkinson dan Alzheimer, cedera sumsum tulang belakang, stroke, luka bakar, penyakit jantung, diabetes, osteoarthritis, dan rheumatoid arthritis.¹¹

Darah tali pusat mudah didefinisikan sebagai darah yang diambil dari tali pusar setelah kelahiran anak. Darah tali pusat mengandung Stem Cell yang dianggap sebagai blok pembangun darah dan sistem kekebalan tubuh. Stem Cell juga dapat ditemukan di sumsum tulang dan darah yang bersirkulasi di dalam tubuh. Namun, darah tali pusat adalah yang paling diperlukan karena yang termuda dan belum mengalami banyak penuaan atau kerusakan. Jika Stem Cell darah seseorang menjadi rusak karena penyakit, kanker, atau leukemia, satu-satunya harapan untuk penyembuhan adalah transplantasi Stem Cell darah. Ini menggantikan sel-sel pasien yang sakit dengan Stem Cell baru yang sehat. Sel-sel yang akan ditransplantasikan harus sesuai dengan sel-sel pasien untuk mengurangi risiko Penyakit Graft-Versus-Host (GVHD).¹²

BAB XI

STEM CELL AND AUTOIMMUNE DISEASES

1. Pengembangan Hematopoietic Stem Cell Lines untuk Transplantasi

Kemampuan untuk menghasilkan dan menyebarkan Stem Cell hematopoietik dalam jumlah tak terbatas di luar tubuh baik dari orang dewasa, darah tali pusat, janin, atau sumber embrionik akan berdampak besar pada keamanan, biaya, dan ketersediaan sel-sel induk untuk transplantasi. Pendekatan saat ini mengisolasi Stem Cell hematopoietik dari darah perifer pasien sendiri menempatkan pasien pada risiko peningkatan penyakit autoimun mereka. Hal ini merupakan konsekuensi potensial dari pemberian ulang faktor pertumbuhan Stem Cell yang diperlukan untuk memobilisasi Stem Cell hematopoietik dari sumsum tulang ke aliran darah dalam jumlah yang cukup untuk transplantasi. Selain itu, kontaminasi sel induk hematopoietik yang dimurnikan dengan sel T dan B autoreaktif pasien yang dewasa dapat memengaruhi keberhasilan pengobatan pada beberapa pasien. Perkembangbiakan garis sel murni di laboratorium akan menghindari kelemahan potensial ini dan meningkatkan jumlah Stem Cell yang tersedia untuk setiap pasien, sehingga memperpendek interval berisiko sebelum pemulihan kekebalan penuh.

Terkait Stem Cell embrionik akan memberikan keuntungan dibandingkan Stem Cell yang berasal dari darah tali pusat atau Stem Cell hematopoietik sumsum tulang dewasa masih harus ditentukan. Namun, Stem Cell hematopoietik, baik dari darah tali pusat atau sumsum tulang, memiliki potensi lebih terbatas untuk pembaharuan diri daripada Stem Cell embrionik pluripoten. Meskipun informasi baru akan diperlukan untuk mengarahkan diferensiasi Stem Cell embrionik menjadi Stem Cell hematopoietik, sel hematopoietik hadir dalam kultur yang dibedakan dari Stem Cell embrionik manusia dan Stem Cell dari kuman embrionik turunan janin manusia.^{13,14}

Salah satu keuntungan potensial menggunakan hematopoietik steam sel untuk transplantasi pada pasien dengan penyakit autoimun adalah bahwa sel-sel ini dapat dihasilkan dari individu yang tidak terpengaruh atau faktor genetik predisposisi didefinisikan dari steam sel embrionik yang kekurangan pengaruh genetik. Selain itu, penggunaan tipe sel yang dipilih secara genetik atau yang direkayasa secara genetika dapat membatasi kemungkinan perkembangan penyakit atau timbulnya kembali penyakit.¹⁵

Salah satu risiko menggunakan Stem Cell hematopoietik adalah penolakan kekebalan dari sel yang ditransplantasikan. Penolakan kekebalan disebabkan oleh

perbedaan protein MHC antara donor dan pasien (penerima). Dalam masalah ini, Stem Cell hematopoietik yang ditransplantasikan dan keturunannya ditolak oleh sel T pasien sendiri, yang berasal dari Stem Cell hematopoietik sumsum tulang pasien yang masih hidup. Dalam hal ini, Stem Cell hematopoietik yang diturunkan dari Stem Cell embrionik dapat menawarkan keuntungan-keuntungan yang berbeda dibandingkan dengan sel-sel darah tali pusat dan sumsum tulang hematopoietik dalam menghindari penolakan transplantasi. Secara teori, penampungan stem sel embrionik mengekspresikan berbagai kombinasi dari tiga protein MHC paling penting yang dapat digunakan dengan memungkinkan kecocokan yang hampir sama dengan komposisi MHC penerima.

Selain itu, ada bukti bahwa Stem Cell embrionik jauh lebih mudah menerima manipulasi genetik daripada Stem Cell hematopoietik. Karakteristik ini berarti bahwa Stem Cell embrionik dapat berguna dalam strategi yang dapat mencegah dikenalnya Stem Cell oleh sel-sel kekebalan pasien yang masih hidup. Sebagai contoh, dimungkinkan untuk memasukkan protein MHC penerima ke dalam Stem Cell embrionik melalui transfer gen yang ditargetkan. Secara teori dimungkinkan untuk menghasilkan Stem Cell embrionik donor universal dengan perubahan genetik atau penghapusan protein MHC. Para peneliti telah melakukan ini dengan secara mengubah genetik tikus sehingga memiliki sedikit atau tidak ada ekspresi permukaan molekul MHC pada sel atau jaringan apa pun. Tidak ada penolakan sel islet beta pankreas dari tikus yang diubah secara genetik ketika sel ditransplantasikan pada MHC tikus yang sama sekali tidak sesuai.¹⁶ Penelitian tambahan diperlukan untuk menentukan kelayakan strategi alternatif ini untuk pencegahan penolakan transplantasi pada manusia.¹⁷ Keuntungan potensial lain dari menggunakan populasi murni donor Stem Cell hematopoietik yang dicapai melalui teknologi Stem Cell adalah insiden dan tingkat ketidakcocokan transplantasi dengan inang yang lebih rendah, komplikasi yang berpotensi fatal dari transplantasi sumsum tulang. Ketidakcocokan antara transplantasi dengan inang akibat kerusakan mediasi imun ke jaringan penerima yang terjadi ketika sel T donor-organ matang tetap berada dalam organ pada saat transplantasi. Sel T alloreaktif donor matang tersebut akan hilang dari populasi murni Stem Cell hematopoietik multipotent dan dalam kondisi ideal induksi toleransi imun dalam thymus penerima, populasi sel T matang yang diturunkan dari donor akan toleran terhadap inang.¹⁵

2. Terapi Gen dan Pendekatan Stem Cell untuk Pengobatan Penyakit Autoimun

Terapi gen merupakan modifikasi genetik sel untuk menghasilkan efek terapeutik. Dalam kebanyakan protokol investigasi, DNA yang mengandung gen terapeutik ditransfer ke dalam sel yang dikultur dan sel-sel ini selanjutnya

diberikan kepada hewan atau pasien. DNA juga dapat disuntikkan secara langsung, memasuki sel-sel di lokasi injeksi atau dalam sirkulasi. Dalam kondisi ideal, sel mengambil DNA dan menghasilkan protein terapeutik yang dikodekan oleh gen.¹⁵

Terapi gen merupakan modifikasi genetik sel untuk menghasilkan efek terapeutik. Dalam kebanyakan protokol investigasi, DNA yang mengandung gen terapeutik ditransfer ke dalam sel yang dikultur dan sel-sel ini selanjutnya diberikan kepada hewan atau pasien. DNA juga dapat disuntikkan secara langsung, memasuki sel-sel di lokasi injeksi atau dalam sirkulasi. Dalam kondisi ideal, sel mengambil DNA dan menghasilkan protein terapeutik yang dikodekan oleh gen.¹⁵ Saat ini, ada sejumlah besar penelitian terapi gen yang dilakukan pada hewan dengan penyakit autoimun. Tujuannya adalah untuk memodifikasi respons imun yang menyimpang yang merupakan karakteristik penyakit autoimun.^{18,19} Para peneliti paling sering menggunakan salah satu dari dua strategi umum untuk memodulasi sistem kekebalan. Strategi pertama adalah memblokir aksi sitokin inflamasi (disekresikan oleh sel-sel imun teraktivasi tertentu dan jaringan yang meradang) dengan mentransfer gen ke dalam sel yang menyandikan reseptor "umpan" untuk sitokin itu. Cara kedua, sebuah gen ditransfer yang mengkodekan sitokin anti-inflamasi, mengarahkan respon imun inflamasi otomatis ke keadaan yang lebih "toleran". Dalam banyak penelitian pada hewan, hasil yang menjanjikan telah dicapai dengan menggunakan pendekatan ini, dan studi tersebut memiliki pemahaman lanjutan tentang proses penyakit dan sitokin inflamasi tertentu yang terlibat dalam perkembangan penyakit.^{18,19}

Hambatan serius untuk pengembangan terapi gen yang efektif bagi manusia tetap ada. Yang paling menonjol di antaranya adalah sulitnya mentransfer materi genetik ke dalam sel dewasa dan secara perlahan membelah sel (termasuk sel induk hematopoietik) dan menghasilkan ekspresi tahan lama dari protein yang dimaksud pada tingkat yang dapat dikontrol secara ketat sebagai respons terhadap aktivitas penyakit. Hal terpenting sel-sel induk embrionik secara substansial lebih permisif untuk transfer gen dibandingkan dengan sel dewasa dan sel-sel embrionik mempertahankan ekspresi protein selama pembaharuan diri yang luas. Bagaimanapun sel-sel induk yang diturunkan Stem Cell, selain sel-sel induk hematopoietik saling menerima untuk transfer gen belum ditentukan.¹⁵

Pada akhirnya, terapi gen Stem Cell harus memungkinkan pengembangan metode baru untuk modulasi kekebalan pada penyakit autoimun. Salah satu contoh adalah modifikasi genetik sel-sel induk hematopoietik atau sel-sel jaringan yang dibedakan dengan reseptor "umpan" untuk gamma interferon sitokin inflamasi untuk mengobati lupus. Misalnya, dalam model tikus lupus, transfer gen reseptor pemikat melalui injeksi DNA menghentikan perkembangan penyakit.²⁰ Peneliti lain telah menggunakan pendekatan yang terkait tetapi berbeda dalam

model tikus diabetes tipe 1. Interleukin-12 (IL-12), sebuah sitokin inflamasi, memainkan peran penting dalam perkembangan diabetes pada tikus ini. Para peneliti mentransfer gen untuk bentuk modifikasi dari IL-12, yang menghalangi aktivitas alami IL-12 ke dalam sel islet beta pankreas (target cedera autoimun pada diabetes tipe 1). Terapi gen islet sel mencegah timbulnya diabetes pada tikus-tikus ini.²¹ Secara teori, Stem Cell embrionik atau Stem Cell dewasa dapat dimodifikasi secara genetik sebelum atau selama diferensiasi menjadi sel-sel islet beta pankreas yang akan digunakan untuk transplantasi. Sel islet pemodulasi imun yang dihasilkan dapat mengurangi terjadinya autoimunitas yang sedang berlangsung meningkatkan kemungkinan fungsi jangka panjang dari sel yang ditransplantasikan, dan menghilangkan kebutuhan akan terapi immunosupresif setelah transplantasi.¹⁵

Para peneliti sedang mengeksplorasi pendekatan genetik serupa untuk mencegah kerusakan sendi progresif, kehilangan tulang rawan dan untuk memperbaiki sendi yang rusak pada model hewan rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis adalah penyakit autoimun yang melemahkan yang ditandai dengan peradangan akut dan kronis, di mana sistem kekebalan tubuh terutama menyerang sendi-sendi tubuh. Sebuah penelitian baru-baru ini, para peneliti secara genetik memindahkan sitokin anti-inflamasi, interleukin-4 (IL-4), ke dalam sel penyajian antigen yang sangat efisien yang disebut sel dendritik kemudian menyuntikkan sel-sel yang mensekresi IL-4 ini ke tikus yang dapat diinduksi untuk mengembangkan bentuk radang sendi yang mirip dengan rheumatoid arthritis pada manusia. Sel-sel dendritik yang mensekresi IL-4 ini dianggap bertindak pada CD4 penolong sel T untuk memperkenalkan kembali toleransi terhadap protein sendiri. Tikus yang dirawat menunjukkan penindasan total terhadap penyakit mereka, sebagai tambahan terhadap sifat modulasi-imunnya, IL-4 memblokir resorpsi tulang (komplikasi serius arthritis reumatoid) menjadikannya sitokin yang sangat menarik untuk terapi ini. Namun, satu kendala untuk pendekatan ini adalah bahwa sel-sel dendritik manusia sulit untuk diisolasi dalam jumlah besar.

Peneliti juga mengarahkan diferensiasi sel dendritik dari sel batang embrionik tikus, menunjukkan bahwa pendekatan berbasis Stem Cell mungkin bekerja pada pasien dengan rheumatoid arthritis. Tindak lanjut jangka panjang dan karakterisasi lebih lanjut akan diperlukan dalam model hewan sebelum peneliti melanjutkan dengan pengembangan pendekatan seperti itu pada manusia. Dalam studi serupa, menggunakan penghambat lain dari sitokin inflamasi seperti reseptor umpan untuk faktor nekrosis tumor α (sitokin inflamasi yang menonjol pada sendi yang meradang), sebuah penghambat faktor nuklir (protein di dalam sel yang mengaktifkan produksi banyak sitokin inflamasi) dan interleukin-13 (sebuah sitokin anti-inflamasi), para peneliti telah menunjukkan hasil yang menjanjikan pada model hewan rheumatoid arthritis. Kompleksitas dan redundansi jaringan

pensinyalan sistem kekebalan, memungkinkan pendekatan beragam melibatkan inhibitor dari berbagai sitokin inflamasi akan berhasil, sedangkan pendekatan yang menargetkan sitokin tunggal mungkin gagal atau hanya menghasilkan respons jangka pendek. Selain itu, jenis sel lain mungkin terbukti menjadi sarana yang lebih baik untuk pengiriman terapi gen pada penyakit ini.

Chondrocytes, sel-sel yang membangun tulang rawan pada persendian, dapat memberikan jalan lain untuk pengobatan rheumatoid arthritis berbasis Stem Cell. Sel-sel ini berasal dari Stem Cell stromal sumsum tulang manusia yang berasal dari sumsum tulang manusia. Sedikit yang diketahui tentang sel-sel antara yang akhirnya berdiferensiasi menjadi kondrosit. Selain sumsum tulang dewasa sebagai sumber Stem Cell stromal, sel induk embrionik manusia dapat berdiferensiasi menjadi sel prekursor yang diyakini pada akhirnya mengarah ke Stem Cell stromal. Penelitian yang luas diperlukan untuk secara andal mencapai derivasi diarahkan Stem Cell stromal dari Stem Cell embrionik dan, selanjutnya, diferensiasi kondrosit dari Stem Cell stromal ini.²²

Sel yang ideal untuk perbaikan tulang rawan optimal mungkin merupakan sel yang lebih primitif daripada kondrosit, seperti sel stromal, atau sel perantara di jalur (mis, Prekursor jaringan ikat) yang mengarah ke kondrosit. Stem Cell stroma dapat menghasilkan kondrosit baru dan memfasilitasi perbaikan tulang rawan dalam model kelinci. Sel-sel semacam itu mungkin juga terbukti sebagai target ideal untuk pemberian terapi gen imun-modulasi. Seperti Stem Cell hematopoietik, Stem Cell stromal telah digunakan dalam model hewan untuk pengiriman terapi gen. Sebagai contoh, sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa kondrosit yang direkayasa secara genetik, yang mengungkapkan faktor pertumbuhan, dapat meningkatkan fungsi kondrosit yang ditransplantasikan.

Dua hambatan untuk penggunaan Stem Cell stromal dewasa atau kondrosit adalah terbatasnya jumlah sel-sel ini yang dapat dipanen dan kesulitan dalam menyebarkannya di laboratorium. Stem Cell embrionik, yang dimodifikasi secara genetik dan diperluas sebelum diferensiasi diarahkan ke Stem Cell jaringan ikat, dapat menjadi alternatif yang menarik.

3. Kesimpulan

Terapi berbasis Stem Cell menawarkan banyak kemungkinan menarik untuk pengembangan perawatan baru dan bahkan mungkin penyembuhan untuk penyakit autoimun. Upaya penelitian yang menantang tetap untuk sepenuhnya menyadari potensi ini untuk menjawab banyak pertanyaan yang tersisa, meliputi cara terbaik untuk mengarahkan diferensiasi jenis sel tertentu dan menentukan jenis Stem Cell tertentu mana yang akan optimal untuk setiap pendekatan terapeutik. Terapi gen dengan sitokin atau inhibitornya masih dalam masa

pertumbuhan, tetapi Stem Cell atau keturunannya dapat memberikan salah satu jalan yang lebih baik untuk pemberian terapi berbasis kekebalan di masa depan. Pada akhirnya, potensi untuk meringankan penyakit kronis yang menghancurkan ini dengan menggunakan teknologi berbasis Stem Cell sangat besar.¹⁵

BAB XII

STEM CELLS AND DIABETES

1. Pengembangan Terapi Berbasis Sel untuk Diabetes

Dalam mengembangkan terapi potensial untuk pasien dengan diabetes, peneliti berharap untuk mengembangkan sistem yang memenuhi beberapa kriteria. Idealnya, Stem Cell harus dapat berkembang biak dalam kultur dan mereproduksi diri mereka dengan tepat. Sel harus memperbaharui diri. Stem Cell juga harus dapat berdiferensiasi *in vivo* untuk menghasilkan jenis sel yang diinginkan. Pada terapi diabetes, tidak jelas diinginkan untuk memproduksi sel beta saja sel islet yang memproduksi insulin atau apakah jenis sel islet pankreas juga diperlukan. Studi oleh Bernat Soria dan rekannya, misalnya, menunjukkan bahwa sel beta terisolasi yang dikultur tanpa adanya jenis sel islet lainnya kurang responsif terhadap perubahan konsentrasi glukosa dibandingkan kelompok islet yang terdiri dari semua jenis sel islet. Kelompok sel islet biasanya menanggapi konsentrasi glukosa yang lebih tinggi dari normal dengan melepaskan insulin dalam dua fase: pelepasan cepat dari konsentrasi tinggi insulin dan pelepasan lebih rendah dari konsentrasi insulin yang lebih rendah. Dengan cara ini sel beta dapat menyempurnakan respons mereka terhadap glukosa. Konsentrasi glukosa yang sangat tinggi mungkin mengharuskan lebih banyak insulin dilepaskan dengan cepat, sementara konsentrasi glukosa menengah dapat ditangani dengan keseimbangan insulin yang dilepaskan dengan cepat dan lambat.²³

Sel beta yang terisolasi serta kelompok islet dengan jumlah sel non-beta yang lebih rendah dari normal, tidak melepaskan insulin dengan cara bifasik ini. Sebaliknya insulin dilepaskan dengan cara semua atau tidak sama sekali tanpa penyesuaian untuk konsentrasi glukosa menengah dalam darah. Oleh karena itu, banyak peneliti percaya bahwa akan lebih baik untuk mengembangkan suatu sistem dimana jenis Stem Cell atau precursor sel dapat dikultur untuk menghasilkan semua sel dari kelompok islet untuk menghasilkan populasi sel yang akan dapat mengoordinasikan pelepasan jumlah insulin yang sesuai dengan konsentrasi glukosa yang relevan secara fisiologis dalam darah.²³

2. Embryonic Stem Cells

Penemuan metode untuk mengisolasi dan menumbuhkan Stem Cell embrionik manusia pada tahun 1998 memperbaharui harapan para dokter, peneliti, pasien diabetes dan keluarga bahwa penyembuhan untuk diabetes tipe 1, dan mungkin diabetes tipe 2 juga berada dalam jarak yang sangat dekat. Secara teori,

Stem Cell embrionik dapat dibudidayakan dan dibujuk untuk berkembang menjadi sel islet pankreas yang memproduksi insulin. Dengan persediaan Stem Cell yang siap dibudidayakan, teorinya adalah bahwa garis Stem Cell embrionik dapat tumbuh sesuai kebutuhan bagi siapa pun yang membutuhkan transplantasi. Sel-sel bisa direkayasa untuk menghindari penolakan kekebalan tubuh. Sebelum transplantasi, mereka dapat ditempatkan ke dalam bahan nonimunogenik sehingga mereka tidak akan ditolak dan pasien akan menghindari efek buruk dari obat penekan imun. Ada juga beberapa bukti bahwa sel-sel yang dibedakan yang berasal Stem Cell embrionik mungkin lebih kecil kemungkinannya untuk menyebabkan penolakan kekebalan. Meskipun memiliki pasokan sel-sel penghasil insulin yang dapat diisi ulang untuk ditransplantasikan ke manusia mungkin masih jauh, para peneliti telah membuat kemajuan luar biasa dalam pencarian mereka untuk itu. Sementara beberapa peneliti telah melakukan penelitian pada Stem Cell embrionik, peneliti lain memfokuskan pada sel-sel prekursor penghasil insulin yang terjadi secara alami pada jaringan dewasa dan janin.

Sejak penemuan mereka tiga tahun lalu, beberapa tim peneliti telah menyelidiki kemungkinan bahwa Stem Cell embrionik manusia dapat dikembangkan sebagai terapi untuk mengobati diabetes. Studi terbaru pada tikus menunjukkan bahwa Stem Cell embrionik dapat dibujuk untuk berdiferensiasi menjadi sel beta penghasil insulin, laporan baru menunjukkan bahwa strategi ini dimungkinkan menggunakan sel embrionik manusia juga.

Baru-baru ini Ron McKay dan rekan-rekannya menggambarkan serangkaian percobaan di mana mereka menginduksi sel-sel embrionik tikus untuk berdiferensiasi menjadi struktur yang mengeluarkan insulin yang menyerupai islet pankreas. McKay dan rekan-rekannya mulai dengan Stem Cell embrionik dan membiarkan mereka membentuk tubuh-tubuh embrioid suatu agregat sel yang mengandung ketiga lapisan kuman embrionik. Mereka kemudian memilih populasi sel dari tubuh embrioid yang mengekspresikan neural marker nestin. Dengan menggunakan teknik kultur lima tahap yang canggih, para peneliti mampu mendorong sel untuk membentuk islet yang menyerupai islet yang ditemukan di islet pancreas yang asli. Sel-sel menanggapi konsentrasi glukosa normal dengan mengeluarkan insulin, meskipun jumlah insulin lebih rendah daripada yang dikeluarkan oleh sel islet normal.

BAB XIII

REBUILDING THE NERVOUS SYSTEM WITH STEM CELLS

Satu dekade yang lalu, buku pelajaran ilmu saraf menyatakan bahwa neuron di otak manusia dewasa dan sumsum tulang belakang tidak dapat beregenerasi. Setelah mati, diperkirakan neuron sistem saraf pusat hilang untuk selamanya karena membangun kembali jaringan saraf tampaknya keluar dari pertanyaan, penelitian hampir seluruhnya berfokus pada pendekatan terapi untuk membatasi kerusakan lebih lanjut.

Prinsip mengenai otak yang tidak dapat bergenerasi sekarang hanyalah sejarah. Pada pertengahan 1990-an, ahli saraf mempelajari bahwa beberapa bagian otak manusia dewasa, pada kenyataannya, menghasilkan neuron baru, setidaknya dalam keadaan tertentu. Selain itu, mereka menemukan bahwa neuron baru muncul dari "sel-sel induk saraf" di otak janin maupun otak orang dewasa. Sel-sel yang tidak berdiferensiasi ini menyerupai sel-sel dalam janin yang sedang berkembang yang memunculkan otak dan sumsum tulang belakang. Para peneliti juga menemukan bahwa Stem Cell saraf ini dapat menghasilkan banyak, jika tidak semua, jenis sel yang ditemukan di otak. Ini termasuk neuron pembawa pesan utama dalam sistem saraf, yang menggunakan proyeksi tipis dan panjang yang disebut akson untuk mengirimkan sinyal jarak jauh serta sel pendukung saraf yang penting yang disebut oligodendrocytes dan astrocytes

Ketika neurotransmitter yang cukup melintasi sinapsis dan mengikat reseptor pada tubuh sel neuron dan dendrit, neuron mengirimkan sinyal listrik ke akson ke terminal sinaptik, yang pada gilirannya melepaskan neurotransmitter ke dalam sinaps yang memengaruhi neuron berikut. Neuron otak yang mati pada Parkinson's Disease melepaskan transmitter dopamin. Oligodendrosit memasok akson dengan selubung mielin isolasi.

Penemuan kapasitas regeneratif dalam sistem saraf pusat dewasa menjanjikan bahwa pada akhirnya mungkin untuk memperbaiki kerusakan dari penyakit degeneratif yang mengerikan seperti Parkinson's Disease dan amyotrophic lateral sclerosis (ALS, juga dikenal sebagai penyakit Lou Gehrig), juga seperti dari otak dan cedera sumsum tulang belakang akibat stroke atau trauma.²⁵

Penelitian Awal Menunjukkan Stem Cell dapat meningkatkan gerakan pada tikus lumpuh. Para peneliti di Johns Hopkins University baru-baru ini melaporkan bukti awal bahwa sel-sel yang berasal dari Stem Cell embrionik dapat mengembalikan gerakan pada model hewan amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Gangguan degeneratif ini, juga disebut sebagai penyakit Lou Gehrig, semakin merusak saraf khusus yang ditemukan di sumsum tulang belakang, yang dikenal sebagai neuron motorik, yang mengendalikan gerakan.

Pasien dengan ALS mengalami peningkatan kelemahan otot selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, yang pada akhirnya menyebabkan kelumpuhan dan kematian. Penyebabnya sebagian besar tidak diketahui, dan tidak ada perawatan yang efektif.²⁶

Dalam studi baru ini, para peneliti menggunakan model tikus ALS untuk menguji kemungkinan sifat pemulihan sel saraf dari sel batang. Tikus terkena virus Sindbis, yang menginfeksi sistem saraf pusat dan menghancurkan neuron motorik di sumsum tulang belakang. Tikus-tikus yang bertahan hidup dibiarkan dengan otot-otot yang lumpuh di bagian belakangnya dan anggota tubuhnya yang lemah. Para ilmuwan menilai tingkat kerusakan dengan mengukur gerakan tikus, mengukur aktivitas listrik di saraf yang melayani anggota tubuh belakang, dan secara visual menilai tingkat kerusakan saraf melalui mikroskop.²⁵

Para peneliti ingin melihat apakah Stem Cell dapat memulihkan saraf dan meningkatkan mobilitas pada tikus. Karena para ilmuwan mengalami kesulitan mempertahankan garis sel induk yang berasal dari embrio tikus, para peneliti melakukan percobaan mereka dengan sel kuman embrionik yang diisolasi John Gearhart dan rekannya dari jaringan janin manusia pada tahun 1998. Sel-sel ini dapat menghasilkan salinan yang tidak berubah dari diri mereka sendiri ketika dipelihara dalam budaya, dan mereka membentuk rumpun yang disebut tubuh embrioid. Dalam kondisi tertentu, penelitian telah menunjukkan bahwa sel-sel dalam tubuh embrioid mulai terlihat dan berfungsi seperti neuron ketika mengalami kondisi laboratorium tertentu. Para peneliti memiliki gagasan bahwa sel-sel tubuh embrioid dalam keadaan tidak spesifik mereka mungkin menjadi khusus sebagai neuron pengganti jika ditempatkan di area sumsum tulang belakang yang rusak. Jadi mereka dengan hati-hati menyiapkan sel-sel dari tubuh embrioid dan menyuntikkannya ke dalam cairan di sekitar sumsum tulang belakang tikus yang lumpuh yang memiliki neuron motorik mereka dihancurkan oleh virus Sindbis.^{26,27}

Untuk menguji ide ini, para peneliti memilih dari piring kultur laboratorium hampir tidak dibedakan sel kuman embrionik yang menampilkan penanda molekuler sel induk saraf, termasuk protein nestin dan enolase spesifik neuron. Mereka menumbuhkan sel-sel ini dalam jumlah besar dan menyuntikkannya ke dalam cairan di sekitar tulang belakang tikus yang lumpuh sebagian yang diobati virus Sindbis.

Responsnya mengesankan, tiga bulan setelah injeksi, banyak tikus yang dirawat mampu menggerakkan anggota belakangnya dan berjalan, walaupun dengan kikuk, sementara tikus yang tidak menerima suntikan sel tetap lumpuh. Selain itu, pada otopsi, para peneliti menemukan bahwa sel-sel yang berasal dari sel kuman embrionik manusia telah bermigrasi ke seluruh cairan tulang belakang dan terus berkembang, menampilkan bentuk dan penanda molekuler karakteristik neuron motorik dewasa. Para peneliti dengan cepat mengingatkan bahwa hasil mereka adalah pendahuluan, dan bahwa mereka tidak tahu pasti apakah perawatan itu membantu tikus yang lumpuh karena neuron baru menggantikan yang lama atau karena faktor trofik dari sel yang disuntikkan memfasilitasi pemulihan sel-sel saraf tikus yang tersisa dan membantu tikus meningkatkan kemampuan

mereka untuk menggunakan kaki belakangnya. Mereka juga tidak tahu seberapa baik strategi ini akan diterjemahkan menjadi terapi untuk penyakit neurodegeneratif manusia seperti ALS dan mereka menekankan bahwa ada banyak rintangan untuk menyeberang sebelum penggunaan Stem Cell untuk memperbaiki neuron motorik yang rusak pada pasien dapat dipertimbangkan. Namun demikian, para peneliti bersemangat tentang hasil ini, yang, jika dikonfirmasi, akan mewakili langkah besar menuju penggunaan Stem Cell khusus dari sumber jaringan embrionik dan janin untuk mengembalikan fungsi sistem saraf.²⁵

1. Berbagai Pendekatan untuk Menggunakan Stem Cell dalam Penelitian Penyakit Parkinson

Upaya untuk mengembangkan terapi berbasis Stem Cell untuk Penyakit Parkinson memberikan contoh penelitian yang baik yang bertujuan membangun kembali sistem saraf pusat. Seperti halnya dengan gangguan lain, baik strategi implantasi sel dan faktor trofik sedang dalam pengembangan aktif. Kedua pendekatan itu menjanjikan. Ini terutama berlaku untuk implantasi sel, yang melibatkan penggunaan jaringan primer yang ditransplantasikan secara langsung dari jaringan otak janin yang sedang berkembang. Parkinson adalah kelainan gerakan progresif yang biasanya menyerang setelah usia 50 tahun. Gejala sering dimulai dengan tremor tangan yang tidak terkendali, diikuti oleh meningkatnya kekakuan, kesulitan berjalan, dan kesulitan memulai gerakan sukarela. Gejala-gejalanya disebabkan oleh kematian satu set neuron tertentu di dalam otak.

Neuron yang mati pada penyakit Parkinson menghubungkan suatu struktur di otak yang disebut substantia nigra ke struktur lain yang disebut striatum, yang terdiri dari nukleus kaudat dan putamen. Neuron "nigro-striatal" ini melepaskan dopamin pemancar kimia ke neuron target mereka di striatum. Salah satu peran utama dopamin adalah mengatur saraf yang mengendalikan gerakan tubuh. Ketika sel-sel ini mati, ada lebih sedikit dopamin yang diproduksi, yang menyebabkan karakteristik kesulitan gerakan Parkinson. Pada titik ini, tidak ada yang tahu pasti mengapa neuron mati.

Tanda-tanda yang mengendalikan pergerakan tubuh bergerak sepanjang neuron yang diproyeksikan dari substantia nigra ke nukleus dan putamen kaudat (secara kolektif disebut striatum). Neuron "nigro-striatal" ini melepaskan dopamin pada target mereka di striatum. Pada pasien Parkinson, neuron dopamin dalam jalur nigro-striatal merosot karena alasan yang tidak diketahui.

Sebagian besar pasien yang menderita Penyakit Parkinson diobati dengan obat yang disebut levodopa, yang diubah oleh otak menjadi dopamin. Awalnya membantu sebagian besar pasien, tetapi sayangnya, efek samping dari obat meningkat dari waktu ke waktu dan efektivitasnya berkurang. Ini membuat pasien Parkinson dan dokter mereka berjuang keras untuk menyeimbangkan pengobatan

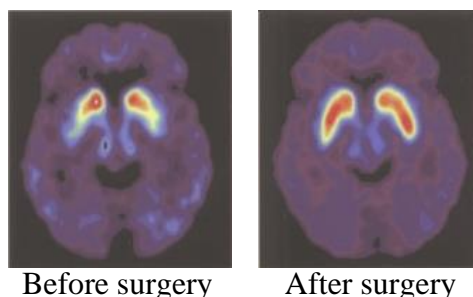
dengan efek samping untuk mempertahankan fungsi. Pada akhirnya, banyak pasien yang sama sekali tidak berdaya.

2. Transplantasi Jaringan Embrionik dalam Penelitian Penyakit Parkinson

Gagasan menumbuhkan sel dopamin di laboratorium untuk mengobati Parkinson adalah langkah terbaru dalam sejarah panjang transplantasi sel atau jaringan untuk membalikkan penyakit yang menghancurkan ini. Konsepnya adalah, dan masih, langsung: sel-sel implan ke dalam otak yang dapat menggantikan neuron yang melepaskan dopamin yang hilang. Meskipun secara konseptual mudah, ini bukan tugas yang mudah. Neuron dopamin yang berkembang sepenuhnya dan berdiferensiasi tidak bertahan transplantasi, jadi transplantasi langsung jaringan otak yang sepenuhnya berkembang dari mayat, misalnya, bukan pilihan. Selain itu, pemulihan fungsional penuh tergantung pada lebih dari kelangsungan hidup sel dan pelepasan dopamin; sel yang ditransplantasikan juga harus membuat koneksi yang sesuai dengan neuron target normal di striatum.

Pada awal 1980-an, Anders Bjorkland dan yang lainnya telah menunjukkan bahwa transplantasi jaringan janin ke dalam area otak tikus dan kera yang rusak yang digunakan sebagai model penyakit dapat membalikkan gejala mirip Parkinson mereka. Selanjutnya, para peneliti menyempurnakan teknik bedah mereka dan menunjukkan bahwa pemulihan fungsional tergantung pada pertumbuhan neuron yang ditanamkan dan membuat koneksi fungsional di lokasi otak yang sesuai pada dasarnya menyelesaikan pematangan mereka dengan mengintegrasikan ke dalam otak host dewasa.²⁸

Dengan menggunakan jaringan yang diambil dari janin yang dibatalkan secara paksa tujuh sampai sembilan minggu setelah pembuahan, studi transplantasi manusia awal ini menunjukkan manfaat yang menggembirakan, tetapi tidak konsisten, bagi pasien. Meskipun tidak semua pasien membaik, dalam kasus terbaik pasien yang menerima transplantasi jaringan janin menunjukkan pengurangan yang jelas dalam keparahan gejala mereka. Juga, para peneliti dapat mengukur peningkatan fungsi neuron dopamin di striatum pasien ini dengan menggunakan metode pencitraan otak yang disebut positron emission tomography (PET). Juga, otopsi dilakukan pada beberapa pasien yang meninggal karena penyebab yang tidak terkait dengan Parkinson atau operasi mengungkapkan kelangsungan hidup yang kuat dari neuron yang dicangkokkan. Selain itu, neuron yang dicangkokkan mengirim pertumbuhan dari tubuh sel yang terintegrasi dengan baik ke daerah target normal di striatum.



Gambar 5. Gambar Positron Emission Tomography (PET) dari pasien Parkinson sebelum dan sesudah transplantasi jaringan janin.

Gambar yang diambil sebelum operasi (kiri) menunjukkan penggunaan bentuk radioaktif dopamin (merah) hanya dalam nukleus kaudat, menunjukkan bahwa neuron dopamin telah mengalami degenerasi. Dua belas bulan setelah operasi, sebuah gambar dari pasien yang sama (kanan) mengungkapkan peningkatan fungsi dopamin, terutama pada putamen. (Dicetak ulang dengan izin dari *N Eng J Med* 2001; 344 (10) hal. 710.)

Sebagian besar peneliti Parkinson masih berharap bahwa pendekatan implantasi sel suatu hari akan mengarah pada terapi yang berguna dan banyak digunakan untuk Penyakit Parkinson. Namun, pada saat yang sama, sebagian besar peneliti juga yakin mereka harus menemukan sumber sel yang berbeda untuk transplantasi. Masalah logistik dan teknis yang terlibat dalam memulihkan cukup berkembang neuron dopamin dari jaringan janin sangat besar. Selain itu, hampir tidak mungkin untuk membakukan jaringan yang dikumpulkan dari janin yang berbeda dan untuk sepenuhnya mencirikan sel yang ditanamkan. Tidak adanya standardisasi jaringan membuat sangat sulit untuk menentukan faktor terpenting yang mengarah pada respons pasien yang baik dan dapat menambah risiko.²⁵

3. Meningkatkan Neuron untuk Penggantian pada Pasien dengan Penyakit Parkinson

Apa yang akhirnya diinginkan para peneliti Parkinson adalah sumber sel terbaru yang dapat berdiferensiasi menjadi neuron dopamin fungsional ketika ditempatkan di striatum. Sel yang ditumbuhkan di laboratorium yang berasal dari sel induk mungkin merupakan sumber alternatif potensial terbaik untuk bahan yang dapat ditransplantasikan. Salah satu cara untuk mendapatkan ini adalah menemukan kombinasi yang tepat dari faktor pertumbuhan dan kondisi kultur sel untuk membawa sel-sel yang tidak terdiferensiasi bersama dalam piringan kultur ke titik di mana mereka berkomitmen untuk menjadi neuron dopamin, kemudian menanamkannya untuk menyelesaikan pertumbuhan dan diferensiasi dalam otak tuan rumah. Kemungkinan lain adalah memasukkan sel yang kurang berkomitmen ke otak yang rusak dan mengandalkan sinyal "lingkungan" di otak untuk membimbing mereka menjadi sel pengganti yang tepat. Sinyal perkembangan ini

dapat diekspresikan di otak sementara setelah degenerasi saraf atau kerusakan akut.

Apakah sel-sel yang ditanamkan pada akhirnya setengah-berdiferensiasi atau sama sekali belum matang, para peneliti membutuhkan sumber yang dapat diandalkan. Untuk itu, mereka telah mengidentifikasi sejumlah sel yang berbeda yang mungkin memiliki potensi untuk menjadi, antara lain, neuron dopamin, dan mereka sekarang dalam proses memilah cara terbaik untuk membuat mereka melakukannya. Sel-sel induk saraf yang diisolasi dari hewan dan manusia tidak dapat tumbuh secara efisien di laboratorium tanpa mengubahnya dengan cara tertentu, seperti dengan merekayasa mereka untuk mengekspresikan gen yang biasanya dihidupkan hanya pada awal perkembangan. Sel induk embrionik yang berasal dari massa sel dalam dari embrio pada tahap blastokista, ketika hanya beberapa ratus sel yang ada dapat disimpan dalam kultur dalam keadaan yang sama sekali tidak berdiferensiasi. Mereka masih mampu menjadi tidak hanya sel-sel sistem saraf tetapi setiap jenis sel dalam tubuh. Jika peneliti ingin dapat menanamkan sel yang berasal dari sel induk embrionik yang tidak berdiferensiasi, mereka harus berhati-hati agar tidak ada sel dalam campuran yang memunculkan jenis sel yang tidak diinginkan, seperti otot atau tulang, dalam sistem saraf. Sel induk dari jaringan lain termasuk darah tali pusat dan sumsum tulang manusia juga dapat dibujuk untuk menampilkan banyak "penanda" protein permukaan yang menjadi ciri sel sistem saraf. Namun, belum jelas apakah sel-sel ini mampu menimbulkan neuron yang berfungsi penuh.

Masih banyak penelitian dasar yang masih harus dilakukan untuk menemukan sel mana yang memberikan cara terbaik untuk mendapatkan terapi yang bisa diterapkan untuk Penyakit Parkinson. Sebagai contoh, meskipun para peneliti telah menunjukkan dengan pasti bahwa baik sel janin manusia primer dan sel induk embrionik tikus dapat menjadi neuron dopamin yang berfungsi penuh, mereka belum tahu apakah sel induk saraf dewasa memiliki potensi yang sama. Dan belum ada yang menerbitkan bukti bahwa sel-sel dari sumber terbarukan yang diarahkan laboratorium untuk berdiferensiasi menjadi neuron dopamin dapat menghilangkan gejala pada model hewan Parkinson ketika ditanamkan.

Para peneliti yang didanai secara pribadi mengikuti jalur analog menggunakan sel induk embrionik manusia pluripotent. Thomas Okarma dari Geron Corporation mengkonfirmasi bahwa perusahaannya sedang menguji potensi sel induk embrionik manusia dalam model hewan dari Parkinson's Disease, tetapi hasilnya belum lengkap. Dalam abstrak yang dipresentasikan pada konferensi baru-baru ini, Geron melaporkan telah berhasil mengarahkan sel-sel induk embrionik manusia untuk menjadi sel-sel saraf dewasa dalam kultur laboratorium, termasuk sel-sel yang memiliki karakteristik struktural dan kimia neuron dopamin.^{25, 29}

4. Menghidupkan Stem Cell Otak Sendiri sebagai Mekanisme Perbaikan

Peneliti Parkinson juga mencari cara untuk memicu mekanisme perbaikan yang sudah ada di otak pasien untuk memperbaiki kerusakan yang tidak bisa ditangani oleh mekanisme ini. Strategi ini kurang berkembang daripada implantasi sel, tetapi juga menjanjikan. Di masa depan, para peneliti dapat menggunakan Stem Cell dari sumber embrionik atau adult Stem Cell untuk tidak mengganti sel yang hilang secara langsung, tetapi untuk menghidupkan mekanisme perbaikan tubuh sendiri. Atau, para peneliti dapat menemukan perawatan obat yang efektif yang membantu sel induk pasien sendiri dan mekanisme perbaikan bekerja lebih efektif.

Stem Cell di otak primata dewasa terjadi di dua lokasi. Satu, zona subventrikular, adalah area di bawah ruang berisi cairan yang disebut ventrikel. Yang lainnya adalah dentate gyrus dari hippocampus. Pada primata, sangat sedikit neuron baru yang biasanya muncul di kedua tempat, itulah sebabnya mengapa fenomena itu luput dari perhatian hingga saat ini. Para peneliti menunjukkan pada pertengahan tahun 1990-an bahwa ketika otak terluka, sel-sel induk di kedua daerah ini berkembang biak dan bermigrasi ke lokasi kerusakan. Para peneliti sekarang berusaha untuk menemukan sejauh mana respons semacam ini dapat mengarah pada memperbaiki jenis kerusakan tertentu.

Penelitian terbaru menunjukkan arah bahwa ini mungkin menuju Penyakit Parkinson. James Fallon dan rekannya mempelajari efek pada otak tikus dari protein yang disebut transformasi faktor pertumbuhan alfa ($TGF\alpha$), peptida alami yang ditemukan dalam tubuh dari tahap paling awal perkembangan embrio dan seterusnya yang penting dalam mengaktifkan proses perbaikan normal di beberapa organ, termasuk hati dan kulit. Studi Fallon menunjukkan bahwa proses perbaikan normal otak mungkin tidak pernah secara memadai dipicu pada penyakit degeneratif yang lambat berkembang seperti Parkinson dan bahwa menyediakan lebih banyak $TGF\alpha$ dapat menyalakannya. Secara khusus, Fallon menemukan bahwa $TGF\alpha$ yang disuntikkan ke otak tikus yang sehat menyebabkan sel-sel induk di zona subventrikular berkembang biak selama beberapa hari, setelah itu mereka menghilang. Tetapi jika para peneliti membuat suntikan serupa ke tikus di mana mereka pertama kali merusak neuron nigro-striatal dengan racun yang disebut 6-hydroxydopamine model hewan yang sering digunakan untuk Penyakit Parkinson dua hal terjadi. Setelah beberapa hari proliferasi sel, Fallon mengamati apa yang ia sebut "gelombang migrasi" sel-sel induk ke daerah yang rusak, di mana mereka berdiferensiasi menjadi neuron dopamin. Yang paling penting, tikus yang dirawat tidak menunjukkan kelainan perilaku yang terkait dengan hilangnya neuron. Apakah efek menguntungkan pada gejala adalah hasil dari sel yang baru terbentuk atau efek trofik lainnya belum sepenuhnya jelas.³⁰

5. Peran Masa Depan Stem Cells dalam Perbaikan Cidera Tulang Belakang

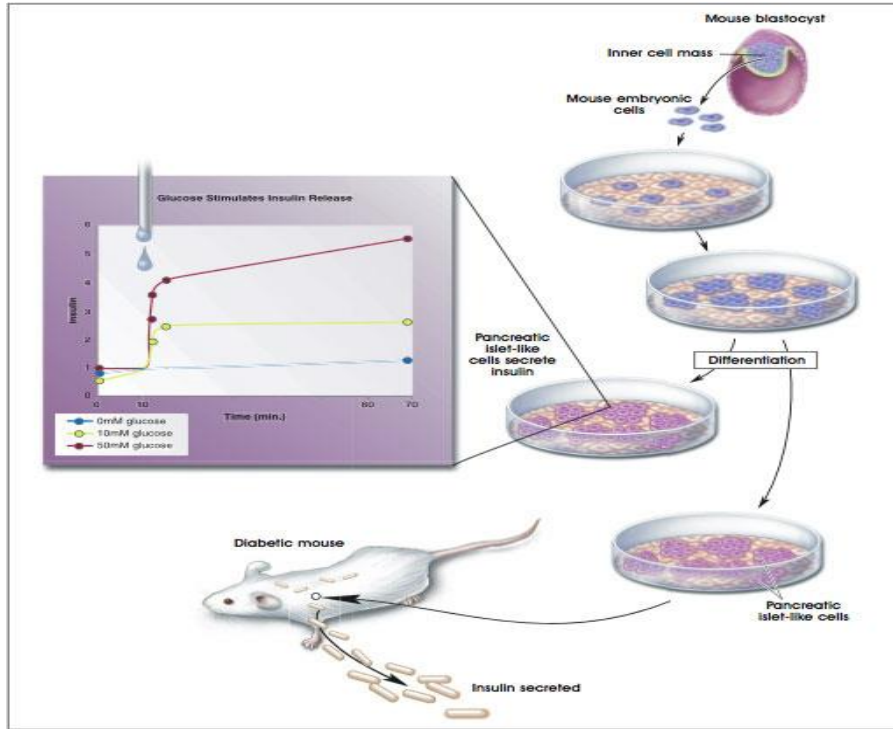
Penyakit Parkinson hanyalah satu dari banyak gangguan sistem saraf yang coba diselesaikan oleh para peneliti dengan meregenerasi jaringan yang rusak. Tetapi Parkinson, yang sulit untuk dibalik, adalah target yang relatif mudah karena terapi regeneratif hanya perlu mengganti satu jenis sel tertentu di satu bagian otak.

Terapi untuk gangguan lain menghadapi rintangan yang jauh lebih besar. Pemulihan total setelah cedera tulang belakang yang parah, misalnya, mungkin jauh di masa depan, jika bisa dilakukan sama sekali. Banyak tipe sel yang hancur dalam cedera ini, termasuk neuron yang membawa pesan antara otak dan seluruh tubuh. Membuat neuron-neuron ini tumbuh melewati lokasi cedera dan terhubung dengan tepat dengan target mereka sangat sulit. Tetapi pasien cedera medulla spinalis akan mendapat manfaat besar dari pemulihan fungsi yang hilang bahkan terbatas mendapatkan penggunaan sebagian anggota gerak sebagai ganti tidak ada, atau memulihkan kontrol kandung kemih, atau terbebas dari rasa sakit. Pemulihan yang terbatas pada bagian dari fungsi pasien yang hilang, untuk beberapa jenis cedera yang kurang parah, mungkin merupakan tujuan yang lebih dapat dicapai.

Pada banyak cedera tulang belakang, sumsum tulang belakang sebenarnya tidak dipotong dan setidaknya beberapa akson neuron pengangkut sinyal masih utuh. Tetapi akson yang masih hidup tidak lagi membawa pesan karena sel-sel yang disebut oligodendrosit, yang membuat selubung myelin isolasi akson, hilang. Para peneliti baru-baru ini membuat langkah-langkah pertama dalam belajar untuk mengganti sel-sel myelin-producing yang hilang.³¹ Sebagai contoh, para peneliti telah menunjukkan bahwa sel-sel induk dapat membantu remielinasi pada tikus. Secara khusus, mereka menemukan bahwa injeksi oligodendrocytes yang berasal dari Stem Cell embrionik tikus dapat remielinasi akson dalam sumsum tulang belakang tikus yang dideminasi kimia dan tikus yang dirawat mendapatkan kembali penggunaan tungkai belakangnya secara terbatas dibandingkan dengan kontrol. Mereka tidak yakin, bagaimanapun, apakah peningkatan terbatas fungsi yang mereka amati pada tikus sebenarnya karena remielinasi atau efek trofik yang tidak teridentifikasi dari pengobatan.

Peneliti cedera tulang belakang menekankan bahwa penelitian yang jauh lebih mendasar dan praklinis harus dilakukan sebelum mencoba percobaan pada manusia menggunakan terapi Stem Cell untuk memperbaiki sistem saraf yang rusak. Terlepas dari kenyataan bahwa ada banyak pekerjaan dasar yang masih harus dilakukan dan masih banyak pertanyaan mendasar yang harus dijawab, para peneliti berharap bahwa perbaikan yang efektif untuk kerusakan sistem saraf yang sebelumnya mungkin akhirnya dapat dicapai. Baik melalui pengembangan sel-sel pengganti atau mengaktifkan sel-sel induk tubuh sendiri secara *in vivo*, penelitian tentang penggunaan Stem Cell untuk gangguan sistem saraf adalah bidang yang berkembang pesat. Penelitian ini berjanji untuk menjawab pertanyaan kunci

tentang cara memperbaiki kerusakan sistem saraf dan cara mengembalikan fungsi tubuh kunci yang rusak karena penyakit atau cacat.²⁵



Gambar 4. Pengembangan Sel Pankreas yang Menyekresi Insulin dari Stem Cell Embriolik Tikus

Stem Cell embrionik tikus berasal dari massa sel dalam dari embrio awal (blastokista) dan dikultur dalam kondisi tertentu. Sel-sel induk embrionik (berwarna biru) kemudian diperluas dan dibedakan. Sel dengan penanda yang konsisten dengan sel pulau dipilih untuk diferensiasi dan karakterisasi lebih lanjut. Ketika sel-sel ini (berwarna ungu) ditanam dalam kultur, mereka secara spontan membentuk kelompok tiga-dimensi yang serupa dalam struktur dengan pulau pankreas normal. Sel-sel memproduksi dan mengeluarkan insulin. Seperti yang digambarkan dalam grafik, sel-sel seperti islet pankreas menunjukkan peningkatan pelepasan insulin karena konsentrasi glukosa dari media kultur meningkat. Ketika sel-sel seperti islet pankreas ditanamkan di bahu tikus diabetes, sel-sel menjadi vaskularisasi, insulin disintesis dan mempertahankan karakteristik fisik yang mirip dengan islet pankreas.

Menurut McKay, sistem ini unik karena sel-sel embrionik membentuk islet pankreas yang berfungsi lengkap dengan semua jenis sel utama. Sel-sel berkumpul menjadi struktur mirip pulau yang mengandung lapisan lain, yang mengandung neuron dan mirip dengan islet utuh dari pankreas. Beberapa kelompok penelitian mencoba menerapkan hasil McKay dengan tikus untuk

menginduksi Stem Cell embrionik manusia untuk berdiferensiasi menjadi islet penghasil insulin.

Hasil ini menunjukkan bahwa pengembangan sistem Stem Cell embrionik manusia yang dapat dibujuk untuk berdiferensiasi menjadi islet penghasil insulin yang mungkin segera mungkin dilakukan.^{23,24}

6. Future Directions

Diabetes tipe 1 terbukti sangat sulit disembuhkan, karena sel-sel dihancurkan ketika sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkannya. Autoimunitas ini harus diatasi jika peneliti berharap untuk menggunakan sel yang ditransplantasikan untuk menggantikan yang rusak. Banyak peneliti percaya bahwa setidaknya terapi immunosupresif mirip dengan yang digunakan dalam protokol Edmonton akan bermanfaat. Keuntungan potensial dari sel-sel embrionik adalah bahwa secara teori, mereka dapat direkayasa untuk mengekspresikan gen yang sesuai yang memungkinkan mereka untuk keluar atau mengurangi deteksi oleh sistem kekebalan tubuh. Yang lain telah menyarankan bahwa teknologi harus dikembangkan untuk merangkul atau menanamkan sel islet yang berasal dari Stem Cell atau progenitor sel dalam bahan yang akan memungkinkan molekul kecil seperti insulin untuk melewatinya dengan bebas, tetapi tidak akan memungkinkan interaksi antara sel islet dan sel sistem kekebalan tubuh. Sel-sel yang dikapsulasi seperti itu dapat mengeluarkan insulin ke dalam aliran darah, tetapi tetap tidak dapat diakses oleh sistem kekebalan.

Sebelum terapi berbasis sel untuk mengobati diabetes sampai ke klinik, banyak masalah keamanan harus diatasi. Pertimbangan utama adalah prekursor atau Stem Cell yang ditransplantasikan ke dalam tubuh mungkin kembali ke keadaan yang lebih pluripoten dan memicu pembentukan tumor. Risiko-risiko ini tampaknya akan berkurang jika sel-sel yang berdiferensiasi penuh digunakan dalam transplantasi.

Tetapi sebelum segala jenis sel islet prekursor manusia dapat digunakan secara terapeutik, sumber Stem Cell manusia yang terbarukan harus dikembangkan. Meskipun banyak sel precursor telah diidentifikasi dalam jaringan dewasa, sedikit dari sel-sel ini dapat dikultur untuk beberapa generasi. Stem Cell embrionik menunjukkan janji terbesar untuk menghasilkan garis sel yang akan bebas dari kontaminan dan dapat memperbaharui diri. Namun, sebagian besar peneliti sepakat bahwa hingga sumber terapeutik yang berguna dari Stem Cell manusia dikembangkan, semua jalan penelitian harus diselidiki secara mendalam, termasuk sumber jaringan dewasa dan embrionik.²³

BAB XIV

STEM CELLS AND HEART DAMAGE

Lebih banyak bukti untuk terapi berbasis Stem Cell potensial untuk penyakit jantung disediakan oleh penelitian yang menunjukkan bahwa Stem Cell dewasa manusia yang diambil dari sumsum tulang mampu menimbulkan sel endotel pembuluh darah ketika ditransplantasikan ke tikus. Stem Cell hematopoietik manusia menimbulkan pembuluh darah baru. Stem Cell ini menunjukkan plastisitas yang berarti bahwa mereka menjadi tipe sel yang tidak normal. Sel-sel itu digunakan untuk membentuk pembuluh darah baru di daerah jantung tikus yang rusak dan untuk mendorong proliferasi pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya setelah serangan jantung eksperimental.³²

Seperti Stem Cell tikus, Stem Cell induk hematopoietik manusia ini dapat diinduksi di bawah kondisi kultur yang tepat untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis jaringan, termasuk otot jantung. Ketika disuntikkan ke dalam aliran darah yang mengarah ke jantung tikus yang rusak, sel-sel ini mencegah kematian sel-sel miokard yang hipertrofi atau menebal tetapi sebaliknya dapat hidup dan mengurangi pembentukan serat kolagen dan bekas luka yang progresif. Kontrol tikus yang menjalani operasi dengan arteri koroner LAD utuh, serta tikus yang diikat LAD disuntikkan dengan saline atau sel kontrol, tidak menunjukkan peningkatan jumlah pembuluh darah. Lebih lanjut, sel hematopoietik dapat diidentifikasi berdasarkan penanda sel yang sangat spesifik yang membedakannya dari sel prekursor kardiomyosit, memungkinkan sel untuk digunakan sendiri atau dalam hubungannya dengan strategi regenerasi miosit atau terapi farmakologis.³³

Kemajuan baru yang menarik dalam regenerasi kardiomyosit sedang dibuat dalam penelitian Stem Cell embrionik manusia, karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel apa saja dalam tubuh orang dewasa. Stem Cell embrionik adalah sumber populasi lain yang mungkin untuk sel perbaikan jantung. Langkah pertama dalam aplikasi ini diambil oleh Itskovitz-Eldor et al yang menunjukkan bahwa Stem Cell embrionik manusia dapat secara reproduktif berdiferensiasi dalam kultur menjadi tubuh embrioid yang terdiri dari jenis sel dari tiga lapisan kuman embrionik tubuh. Di antara berbagai jenis sel yang dicatat adalah sel-sel yang memiliki penampilan fisik kardiomyosit, menunjukkan penanda seluler yang konsisten dengan sel-sel jantung dan menunjukkan aktivitas kontraktile yang mirip dengan kardiomyosit ketika diamati di bawah mikroskop.³⁴

Penemuan terobosan ini dalam model hewan pengerat menghadirkan peluang baru untuk menggunakan Stem Cell untuk memperbaiki otot jantung yang rusak. Hasil penelitian yang dibahas di atas adalah bukti yang berkembang bahwa Stem Cell dewasa dapat berkembang menjadi lebih banyak jenis sel daripada yang diperkirakan sebelumnya. Dalam studi tersebut, Stem Cell hematopoietik tampaknya dapat

berkembang tidak hanya menjadi darah, tetapi juga menjadi otot jantung dan jaringan endotel. Kapasitas Stem Cell dewasa ini, yang semakin disebut sebagai "plastisitas," dapat menjadikan Stem Cell dewasa tersebut sebagai kandidat yang layak untuk perbaikan jantung. Tetapi bukti ini tidak lengkap; populasi Stem Cell hematopoietik tikus yang menimbulkan sel-sel pengganti ini tidak homogen. Sebaliknya, mereka diperkaya untuk sel-sel yang diminati melalui faktor-faktor stimulasi spesifik dan selektif yang mendorong pertumbuhan sel. Dengan demikian, populasi sel asal untuk sel-sel yang disuntikkan ini belum diidentifikasi, dan kemungkinan ada untuk dimasukkannya populasi sel lain yang dapat menyebabkan penerima menolak sel yang ditransplantasikan. Ini adalah masalah utama yang harus dihadapi dalam aplikasi klinis, tetapi itu tidak relevan dalam model eksperimental yang dijelaskan di sini karena tikus telah dibiakkan untuk menjadi serupa secara genetik.

Apa implikasi untuk memperluas penelitian tentang pertumbuhan berbeda dari jaringan pengganti untuk jantung yang rusak? Ada beberapa aspek praktis menghasilkan jumlah sel yang cukup untuk aplikasi klinis. Perbaikan satu hati manusia yang rusak kemungkinan akan membutuhkan jutaan sel. Kapasitas unik untuk sel induk embrionik untuk bereplikasi dalam biakan dapat memberi mereka keuntungan dibandingkan Stem Cell dewasa dengan menyediakan sejumlah besar sel pengganti dalam biakan jaringan untuk keperluan transplantasi. Mengingat keadaan sains saat ini, tidak jelas bagaimana Stem Cell dewasa dapat digunakan untuk menghasilkan otot jantung yang cukup di luar tubuh untuk memenuhi permintaan pasien. Stem Cell ini ditransformasikan menjadi jutaan sel yang disebut Angiogenic Cell Precursors (ACPs). ACP adalah Stem Cell yang menginduksi pertumbuhan pembuluh darah di area tubuh yang sakit. Penelitian yang sedang berlangsung menunjukkan bahwa ACP juga dapat membentuk tipe sel tambahan dan mensekresi senyawa yang kondusif untuk pertumbuhan.^{32,35}

BAB XV

BLOOD AND MARROW STEM CELL TRANSPLANTATION

Ada dua jenis utama transplantasi Stem Cell: autologous dan allogenis. Transplantasi autologous menggunakan sumsum pasien sendiri. Sumsum dikumpulkan saat pasien dalam remisi dan dapat diobati dengan agen kemoterapi atau antibodi monoklonal sebelum diberikan kembali. Prosedur semacam itu membersihkan sumsum bagian kecil dari sel-sel leukemia dan limfoma yang mungkin masih ada.

Transplantasi alogenis menggunakan sumsum dari donor normal biasanya saudara laki-laki atau perempuan dengan jenis jaringan yang sama. Jika saudara kandung tidak tersedia, pencarian daftar Program Donor Sumsum Nasional untuk sukarelawan tipe jaringan dapat dilakukan untuk donor yang tidak terkait. Dasar pemikiran untuk transplantasi Stem Cell didasarkan pada fakta bahwa semua sel darah (misalnya, sel darah merah, fagosit dan trombosit) dan sel imun (limfosit) muncul dari sel batang, yang ada di sumsum.

Stem Cell beredar dalam darah dalam jumlah yang sangat kecil. Obat yang tersedia yang meningkatkan jumlah Stem Cell dalam darah dengan menarik mereka keluar dari sumsum. Jumlah yang cukup dari Stem Cell ini untuk transplantasi diperoleh kembali dengan mengedarkan sejumlah besar darah melalui alat hemapheresis dan menyisir populasi sel yang mengandung Stem Cell. Darah semakin sering menjadi sumber Stem Cell untuk transplantasi. Dengan demikian, transplantasi sumsum tulang (BMT) sebagai istilah umum untuk prosedur harus dimodifikasi menjadi transplantasi darah atau sumsum, yang memungkinkan penggunaan berkelanjutan dari akronim yang dikenal, BMT. Dalam banyak kasus, istilah yang lebih spesifik adalah transplantasi Stem Cell (SCT). Gangguan yang dapat diobati dengan transplantasi sel induk meliputi:

- Kekurangan kekebalan tubuh. Anak-anak yang lahir dengan defisiensi sel imun yang parah dan tidak dapat membuat sel yang membantu tubuh memerangi infeksi adalah kandidat untuk transplantasi Stem Cell.
- Penyakit Sel Darah Parah yang Diwarisi. Transplantasi sumsum sekarang digunakan untuk mengobati penyakit seperti talasemia atau penyakit sel sabit di mana gen mutan diturunkan.
- Gangguan bawaan lainnya. Ada sekelompok penyakit bawaan yang memiliki cacat pada monosit.
- Kegagalan sumsum. Transplantasi Stem Cell manusia telah berhasil digunakan untuk mengembalikan fungsi sumsum yang telah terluka. Jenis kegagalan sumsum, yang disebut sebagai anemia aplastik, dapat disebabkan oleh obat, autoimun atau lebih jarang diturunkan. Sebagai hasil dari paparan obat-obatan tertentu atau agen berbahaya

eksternal seperti paparan radiasi kimia atau tidak disengaja, kegagalan sumsum dapat terjadi.

BAB XVI

KEUNGGULAN DAN KENDALA STEM CELL

1. Keunggulan Penggunaan Stem Cell Sebagai Alternatif Terapi

a. Embryonic stem Cell

Beberapa keunggulan penggunaan Embryonic stem Cells sebagai terapi adalah:

- Embryonic Stem Cells dapat berdeferensiasi menjadi semua jenis sel tubuh manusia karena sifatnya yang pluripotent. Sehingga dapat dimanfaatkan untuk mengobati lebih banyak penyakit.
- Embryonic Stem Cells dapat tumbuh dengan mudah di dalam media kultur.
- Embryonic Stem Cells membelah jauh lebih cepat daripada adult stem Cells serta usianya juga lebih panjang (National Institute of Health, 2004).

b. Adult Stem Cells

Beberapa keunggulan penggunaan adult stem Cells sebagai terapi adalah:

- Sumber adult stem Cells yang diambil adalah dari tubuh penderita sendiri, sehingga tidak menimbulkan masalah moral dan etika.
- Karena yang diambil adalah dari tubuh penderita sendiri, maka jika ditransplantasikan tidak akan mengakibatkan reaksi penolakan terhadap organ baru tersebut (National Institute of Health, 2004).

2. Kendala Penggunaan Stem Cell Sebagai Terapi

Ada beberapa cara dalam menggunakan Stem Cell manusia sebagai penelitian dasar atau penelitian klinis. Namun, terdapat beberapa kendala dalam merealisasikan harapan tersebut, yang tentunya akan dipecahkan melalui penelitian-penelitian intensif selanjutnya. Selain itu ternyata saat aplikasinya, banyak sekali kendala teknis yang dihadapi oleh para peneliti dibidang ini, antara lain adanya resiko sel-sel Embryonic Stem Cell tersebut berkembang menjadi sel-sel tumor ataupun kanker. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa problematika pembiakan sel secara in vitro yang dilangsungkan dalam waktu yang cukup lama akan menyebabkan sel-sel tersebut mengalami transformasi kromosomal, sehingga sel-sel tersebut akan menjadi aneuploid. Peristiwa ini sering disebut “in vitro transformation”.

Perilaku tersebut sebenarnya sudah diketahui peneliti sejak lama. Seperti Paul (1975) yang menyatakan bahwa bila sel-sel dibiakan dalam waktu yang lama, sel akan mengalami tranformasi secara spontan. Sedangkan Quintilla dkk (1986) menyatakan sel-sel tersebut bisa menjadi sel-sel abadi/ lestari (immortal

cell lines), sel-sel neoplastik ataupun sel-sel malignant. Penyebab-penyebab kejadian transformasi sel sejauh ini belum sepenuhnya dapat diatasi oleh para ilmuwan, adanya kompleksitas system pembiakan untuk menghasilkan sel-sel yang telah terdiferensiasi merupakan salah satu penyebabnya. Sehingga saat ini para peneliti Embryonic Stem Cell sebenarnya masih berjuang untuk mengatasi hal ini. Apabila para peneliti telah dapat mengatasi masalah ini, mereka masih juga harus menghadapi masalah lain yaitu bagaimana mengisolasi sel-sel yang telah terdiferensiasi. Sel yang telah terdiferensiasi adalah sel yang sudah mempunyai fungsi sangat spesifik, sehingga bagaimana mengisolasinya secara tepat tanpa mengganggu dan merusak sifat spesifikasinya, merupakan problem ilmiah yang tidak mudah dijawab sampai tuntas. Persoalan klasik transplantasi sel yaitu persoalan imonologis merupakan dalah satu persoalan yang muncul (International Society for stem cell research, 2003)

a. Embryonic Stem Cell

Dalam penggunaan Embryonic stem cell sebagai salah satu alternatif terapi, ternyata mengandung pro – kontra dari berbagai pihak, terutama dari kalangan agamawan. Pihak - pihak yang kontra terhadap penggunaan stem cell sebagai salah satu alternatif terapi biasanya berasal dari golongan agamawan . Mereka mengklaim bahwa embrio dan sel – sel primordial mutlak harus dipertahankan sejak awal konsepsi. Karena dalam hal ini dianggap membahayakan jiwa janin karena diambilnya sel-sel benihnya (stem cell) yang dikhawatirkan akan membawa efek cacat untuk janin yang bersangkutan dikemudian hari. Adapun hal ini masih dianggap melampaui kekuasaan tuhan.

Selain itu, penggunaan stem embryonic stem cell dari orang lain yang ditransplantasikan ke penderita dapat mengakibatkan reaksi penolakan dari tubuh penderita terhadap organ baru tersebut (International Society for stem cell research, 2003; National Institute of Health, 2004).

b. Adult Stem Cell

Stem cell dari manusia dewasa, memiliki sejumlah kelemahan, antara lain :

- Walau mampu membentuk pelbagai jenis sel, sel multipotent hanya mampu membentuk sel tertentu sesuai dengan organ yang bersangkutan. Stem cell darah membentuk pelbagai sel darah, Stem cell kulit membentuk pelbagai jenis sel kulit dan sebagainya.
- Sumber adult stem cell pada manusia yang dapat dimanfaatkan sebagai terapi masih terbatas, yaitu di otak, otot, kulit, liver, bahkan gigi Tapi semua itu masih sebatas percobaan. Yang sudah berjalan yaitu dari sumsum tulang belakang dan dari darah tali pusar yang kini mulai marak dilakukan.

- *Adult Stem Cell* membelah jauh lebih lambat daripada *Embryonic Stem Cell* dan Usianya selama pembiakan jauh lebih pendek dibandingkan dengan *Embryonic Stem Cell* . Karenanya sulit diharapkan untuk mampu menggantikan sel-sel organ tubuh yang rusak. Selain itu *Adult Stem Cell* tidak mudah diisolasi. Apalagi sejauh ini belum ada publikasi hasil penelitian *Adult Stem Cell* yang bisa mendukung. Sehingga *embryonic Stem Cell* masih tetap dianggap yang terbaik (Kompas Cyber Media, 2004).

REFERENCES

1. Stem cell basic. 2001 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : www.molbio.princeton.edu/courses/mb427/projects/stemcellbasics.htm
2. Stem cell research. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL: <http://infofilter.info/index.htm>
3. What are stem cells and why are they important?. 2006 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1>
4. Classes of stem cells. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/faqs.asp>
5. The similarities and differences between embryonic and adult stem cells. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics5>
6. What are the potential uses of human stem cells and the obstacles that must be overcome before these potential uses will be realized?. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics6>
7. Use of genetically modified stem cells in experimental gene therapies. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/health.asp>
8. Why stem cells are used in some cell-based gene therapies?. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/scireport>
9. Laurencin, C.T., Attawia, M.A., Lu, L.Q., Borden, M.D., Lu, H.H., Gorum, W.J., and Lieberman, J.R. (2001). Poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite delivery of BMP-2-producing cells: a regional gene therapy approach to bone regeneration. *Biomaterials*. 22, 1271-77.
10. What will be the best type of stem cell to use for therapy?. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/faqs.asp>
11. The promise of stem cell. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/health.asp>
12. Cord blood. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://infoscouts.com/index.htm>
13. Itskovitz-Eldor, J., Schuldiner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., Soreq, H., and Benvenisty, N. (2000). Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers. *Mol. Med.* 6, 88-95.
14. Shambloot, M.J., Axelman, J., Littlefield, J.W., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., Cui, Y., Cheng, L., and Gearhart, J.D. (2000). Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 113-8.
15. Autoimmune disease and the promise of stem cell based-therapies. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/faqs.asp>
16. Osorio, R.W., Ascher, N.L., Jaenisch, R., Freise, C.E., Roberts, J.P., and Stock, P.G. (1993). Major histocompatibility complex class I deficiency prolongs islet allograft survival. *Diabetes*. 42, 1520-7.
17. Gearhart, J. (1998). New potential for human embryonic stem cells. *Science*. 282, 1061-2
18. Prud'homme, G.J. (2000). Gene therapy of autoimmune diseases with vectors encoding regulatory cytokines or inflammatory cytokine inhibitors. *J. Gene. Med.* 2, 222-32.
19. Tsokos, G.C. and Nepom, G.T. (2000). Gene therapy in the treatment of autoimmune diseases. *J. Clin. Invest.* 106, 181-3.

20. Lawson, B.R., Prud'homme, G.J., Chang, Y., Gardner, H.A., Kuan, J., Kono, D.H., and Theofilopoulos, A.N. (2000). Treatment of murine lupus with cDNA encoding IFN-gammaR/Fc. *J. Clin. Invest.* 106, 207-15.
21. Yasuda, H., Nagata, M., Arisawa, K., Yoshida, R., Fujihira, K., Okamoto, N., Moriyama, H., Miki, M., Saito, I., Hamada, H., Yokono, K., and Kasuga, M. (1998). Local expression of immunoregulatory IL-12p40 gene prolonged syngeneic islet graft survival in diabetic NOD mice. *J. Clin. Invest.* 102, 1807-14
22. Schuldiner, M., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., Melton, D., and Benvenisty, N. (2000). Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11307-12.
23. Development of cell-based therapies for diabetes. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/faqs.asp>
24. Lumelsky, N., Blondel, O., Laeng, P., Velasco, I., Ravin, R., and McKay, R. (2001). Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similiar to Pancreatic Islets. *Science.* 292, 1389-94.
25. Rebuilding the nervous system. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/faqs.asp>
26. Bjorklund, A. and Lindvall, O. (2000). Self-repair in the brain. *Nature.* 405, 892-5.
27. Deacon, T., Schumacher, J., Dinsmore, J., Thomas, C., Palmer, P., Kott, S., Edge, A., Penney, D., Kassissieh, S., Dempsey, P., and Isacson, O. (1997). Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. *Nat. Med.* 3, 350-3.
28. Dunnett, S.B., Bjorklund, A., and Lindvall, O. (2001). Cell therapy in Parkinson's disease—stop or go? *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 365-9.
29. Harley, C.B., Gearhart, J., Jaenisch, R., Rossant, J., and Thomson, J. (2001). Pluripotent stem cells: biology and applications. Durango, CO.
30. Fallon, J., Reid, S., Kinyamu, R., Opole, I., Opole, R., Baratta, J., Korc, M., Endo, T.L., Duong, A., Nguyen, G., Karkehabadhi, M., Twardzik, D., and Loughlin, S. (2000). *In vivo* induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 14686-91.
31. Raisman, G. (2001). Olfactory ensheathing cells—another miracle cure for spinal cord injury? *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 369-74.
32. Can stem cell repair the damaged hearts?. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://stemcells.nih.gov/info/faqs.asp>
33. Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., Moorman, M.A., Simonetti, D.W., Craig, S., and Marshak, D.R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 284, 143-7
34. Itskovitz-Eldor, J., Schuldiner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., Soreq, H., and Benvenisty, N. (2000). Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers. *Mol. Med.* 6, 88-95.
35. Vescell for heart disease and peripheral artery disease. 2006 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://www.vescell.com/content/view>
- 36.** Blood and marrow stem cell transplantation. 2005 [cited 2006 Aug 21]. Available from URL : <http://www.leukimia-lymphoma.org>