

Sel Punca Pada Penyakit Kardiovaskular: Kembali ke *Bench*

Suko Adiarto

Ungkapan from *bench to bedside* sesungguhnya merupakan dambaan setiap peneliti yang bergerak dalam ilmu-ilmu dasar kardiovaskular, dimana penemuan yang mereka hasilkan dari laboratorium pada tingkat kultur sel sampai uji efektivitasnya pada hewan coba dengan model penyakit kardiovaskular dapat menemukan aplikasi klinik yang bermanfaat. Tidak semua temuan yang secara teoritis menjanjikan pada tingkat laboratorium maupun hewan coba dapat menunjukkan efektivitas yang diharapkan pada uji klinik. Bahkan, ketika suatu modalitas yang secara meyakinkan menunjukkan potensi terapeutik yang baik pada penelitian laboratorium atau hewan coba, namun gagal pada tingkat uji klinik seringkali diuji kembali pada penelitian laboratorium untuk mencari pemecahan dari kegagalan pada uji klinik tersebut.

Topik penelitian yang saat ini bisa dikatakan mendominasi kardiovaskular adalah sel punca (*stem cell*). Segera setelah diperkenalkannya konsep ini, terjadi euphoria penelitian dan publikasi mengenai sel punca pada berbagai bidang, termasuk di bidang kardiovaskular. Tidak berhenti sampai di situ, produk komersial yang berhubungan dengan sel punca ini berkembang dengan sangat cepat hingga menginisiasi banyak *medical tourism sites* di berbagai negara, walaupun terapi sel punca yang ditawarkan sesungguhnya belum mempunyai cukup bukti efektivitas penerapannya dalam terapi. Bahkan, di beberapa negara penggunaan

sel punca untuk terapi kardiovaskular telah dilarang dan dikecam oleh *International Society for Stem Cell Research*, karena belum ada bukti ilmiah dari manfaatnya.¹ Ini tentunya menjadi tantangan tersendiri bagi peneliti di bidang kardiovaskular.

Konsep regenerasi dengan sel punca ini menjadi sangat menarik di bidang kardiovaskular mengingat anggapan sebelumnya bahwa jantung sudah *terminally differentiated*, sehingga regenerasi hampir tidak mungkin diharapkan. Adanya harapan dari sel punca ini segera menimbulkan semangat baru dalam penelitian, khususnya di 2 subset: angiogenesis untuk strategi revaskularisasi pada penderita dengan penyakit arteri koroner (terutama pada arteri koroner dengan anatomi yang tidak memungkinkan dilakukan revaskularisasi baik secara perkutan maupun dengan operasi bedah pintas) dan regenerasi kardiomiosit pada gagal jantung kronik akibat kardiomiopati iskemik.^{2,3} Secara bertahap potensi ini diteliti dari tingkat diferensiasi sel hingga pemberian donor sel punca pada penderita infark miokard akut dan kardiomiopati iskemik. Secara umum hasil rangkaian penelitian ini menunjukkan bahwa sel progenitor ini secara *in vitro* mampu berdiferensiasi menjadi beberapa sel dewasa, termasuk sel endotel, sel kardiomiosit, maupun sel-sel pacemaker. Hal yang sama juga ditunjukkan pada pemberian secara *in-vivo*. Pada pemberiannya secara intra-vena, terlepas dari jumlahnya, sel-sel ini mampu menuju tempat yang diinginkan (*homing*), serta memperbaiki fungsi jantung yang sebelumnya telah menurun. Namun demikian, ketika dilakukan uji klinik, pemberian sel punca memberikan manfaat sangat marginal, bahkan boleh dikatakan tidak memberikan manfaat.^{2,3} Studi-studi seperti TOPCARE-CHE, ASTAMI, BOOST,

Alamat Korespondensi:

dr. Suko Adiarto, PhD, SpJP, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta, E-mail: sukoadiarto@yahoo.com

REPAIR-AMI maupun Leuven-AMI menunjukkan kenaikan fraksi ejeksi yang tidak bermakna. Kurang baiknya hasil pemberian sel punca ini ditengarai karena beberapa hal yang masih belum terjawab dalam penelitian sebelumnya, seperti: sel punca manakah yang akan memberikan hasil terbaik? Rute pemberian apakah yang paling optimal dan memberikan hasil *homing* yang terbaik? Apakah faktor lokal yang mempengaruhi *homing* sel punca pada jantung dapat dimodifikasi? Bila ya, apakah cara yang terbaik? Mekanisme apakah yang diharapkan dapat memperbaiki performa jantung? Penanda manakah yang terbaik dalam mengidentifikasi sel punca untuk terapi penyakit jantung?⁴

Pertanyaan-pertanyaan inilah yang sesungguhnya merupakan peluang untuk diteliti lebih lanjut. Penelitian yang dilakukan pada tingkat sel maupun hewan coba dengan model penyakit menawarkan keleluasaan dalam menjawab pertanyaan-pertanyaan ini. Pada tahap ini sangat sulit mengatakan sel punca dari sumber manakah yang mempunyai potensi terapi terbaik untuk digunakan pada terapi sistem kardiovaskular. Hal ini tidak terlepas dari beragamnya jenis dan teknik isolasi sel serta parameter perbaikan fungsi jantung yang digunakan. *Bone Marrow mononuclear cell*, *endothelial progenitor cell*, *adult myocardial stem cell*, *mesenchymal stem cell* serta *embryonic stem cell* semua telah menunjukkan potensinya dalam memperbaiki sistem kardiovaskular.⁴ Namun mungkin perlu dipertimbangkan untuk melakukan uji *head to head* di antara sel-sel ini untuk menentukan sel terbaik untuk subset tertentu sebelum melangkah pada uji klinik. Beragamnya sel yang digunakan ini sekarang kembali diramaikan dengan penemuan *inducible pluripotent cell* (iPC) yang merupakan sel dewasa yang dapat direprogram menjadi *embryonic stem cell* oleh Shinya Yamanaka. Kita dapat membayangkan kemudahan isolasi dan multiplikasi sel punca dari sumber ini akan sangat jauh lebih mudah dibandingkan dari sumber lain.^{5,6} Ditambah lagi dengan sifat *hipoallogenik* iPC, sehingga donor sel punca tidak perlu *autologus*, melainkan bisa berasal dari individu lain. Hal ini menjadi penting ketika penderita penyakit kardiovaskular memiliki berbagai keterbatasan seperti penderita dengan faktor risiko yang multiple atau usia lanjut, dimana potensi sel puncanya sangat jauh menurun

Mekanisme perbaikan fungsi jantung pasca donor sel punca masih merupakan kontroversi. Tidak diragukan bahwa semua sel progenitor secara *in-vitro* dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel maupun kardiomiosit, namun telah banyak dibuktikan bahwa pada pene-

litian *in-vivo*, regenerasi kardiomiosit boleh dikatakan tidak terjadi. Beberapa penelitian justru menunjukkan bahwa mekanisme utama dari perbaikan fungsi jantung pasca donor sel punca adalah meningkatnya sekresi faktor-faktor parakrine yang bersifat protektif dan anti-remodeling. Kurang regenerasi kardiomiosit inilah yang ditengarai menjadi salah satu penyebab kurang optimalnya hasil terapi sel punca.²⁻⁴ Seperti telah banyak dikupas, diferensiasi sel punca menjadi sel dewasa yang *committed* sangat dipengaruhi oleh milieu/lingkungan yang ada.⁴ Akankah overekspresi atau pemberian (bersama sel punca) *growth factor* yang mendiferensiasi sel punca menjadi kardiomiosit akan memberikan pemecahan? Tentu ini merupakan peluang penelitian yang sekali lagi lebih leluasa dijawab dengan penelitian *experimental/hewan coba*.

Mobilisasi dan *homing* dari sel punca dalam tubuh (*endogenous stem cell*) pada tempat yang dituju juga merupakan strategi regenerasi yang potensial dan dianggap lebih alami. Konsep ini berkembang setelah identifikasi adanya sel-sel yang berasal dari *bone marrow* pada organ-organ dewasa seperti otak, jantung dan hati.⁷⁻¹³ Observasi ini kemudian diikuti dengan terdapatnya korelasi antara jumlah sel punca dalam sirkulasi dengan prognosis. Penderita pasca infark dengan kadar CD 34(+) yang tinggi memiliki fraksi ejeksi ventrikel dan *survival* yang lebih baik.¹⁴ Akhirnya, ditemukannya green fluorescence (GFP) sangat memfasilitasi penelitian mengenai bone marrow stem cell, dimana donor sel punca dapat diwarnai dengan GFP dan diberikan pada hewan coba yang sebelumnya telah diberikan radiasi. Karena pewarnaan GFP tersebut, sel-sel punca yang telah berdiferensiasi menjadi sel dewasa pada organ-organ yang membutuhkan dapat diikuti dan dipelajari kontribusinya dalam reparasi / regenerasi organ dewasa.¹⁵ Berbagai manipulasi bisa diteliti untuk dapat meningkatkan potensi mobilisasi sel punca pada berbagai model penyakit kardiovaskular, diantaranya model ligasi koroner (infark miokard), ligasi arteri femoralis (iskemia tungkai) dan ligasi arteri carotis (model atherosclerosis). Hewan model ini dapat dimanipulasi lebih lanjut dengan memodifikasi faktor risikonya, misalnya dengan memberikan diet atherogenik, atau dengan memberikan injeksi streptozotocin untuk menginduksi diabetes. Berbagai model hewan coba tersebut dapat digunakan untuk menggali potensi berbagai modalitas dalam meningkatkan potensi sel punca. Dr. Christian Drapeau yang menyatakan diri sebagai *US leading adult stem cell scientist* dan merupakan konsultan dari STEMTECH

mendapatkan inspirasinya dari sebuah tanaman herbal *Aphanizomenon flos-aquae*. Indonesia memiliki berbagai tanaman herbal dan pengobatan tradisional yang telah bertahun-tahun dirasakan manfaatnya, namun banyak diantaranya yang belum jelas mekanismenya. Mungkinkah potensiasi sel punca jawabannya?

Saat ini terapi sel punca mengalami akselerasi/ percepatan yang luar biasa, sayangnya bukti ilmiah yang menunjang penggunaannya tidak berlari secepat penerapan dan penjualannya. Di era *evidence-based medicine* ini, sudah selayaknya modalitas terapi tanpa bukti keamanan dan efektivitas dihentikan. Namun dibalik itu terselip tantangan bagi para peneliti untuk kembali menelusuri mengapa potensi yang begitu menjanjikan masih belum memberikan hasil yang memuaskan. Berbagai kendala yang ada rasanya sangat sulit untuk dipecahkan pada penelitian klinis, sehingga penelitian dasar dengan keleluasaan manipulasi *disease model* maupun modalitas terapi bisa dimanfaatkan secara maksimal. *Back to the bench!!*, tantangan yang sangat sulit, tetapi bukan tidak mungkin!

Daftar Pustaka

1. News in Brief: Stem-cell society condemns medical tourism. *Nature*. 2008; 453:969.
2. Passier R, Vaan Laake LW, Mummery CL. Stem cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature*. 2008;453:322-9.
3. Rechman J, Feeling the Elephant in Cardiovascular Cell Therapy. *Circulation*. 2010; 121:197-9.
4. Segers VF, Lee RT. Stem cell therapy for cardiac disease. *Nature*. 2008;451:937-42.
5. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*. 2008;322:949-53.
6. Yoshida Y, Yamanaka S. Recent stem cell advances: induced pluripotent stem cells for disease modeling and stem cell-based regeneration. *Circulation*. 2010;122:80-7.
7. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cell regenerate infarcted myocardium. *Pediatric Transplantation*. 2003;7:86-8
8. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*. 2000;290:1779-82.
9. Jensen GS, Hart AN, Zaske LA, Drapeau C, Gupta N, Schaeffer DJ, Cruickshank JA. Mobilization of human CD34+ CD133+ and CD34+ CD133(-) stem cells in vivo by consumption of an extract from *Aphanizomenon flos-aquae*--related to modulation of CXCR4 expression by an L-selectin ligand? *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8:189-202
10. Drapeau C, Antarr D, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Schaeffer DJ. Mobilization of bone marrow stem cells with StemEnhance improves muscle regeneration in cardiotoxin-induced muscle injury. *Cell Cycle*;9:1819-23.
11. Jensen GS, Drapeau C. The use of in situ bone marrow stem cells for the treatment of various degenerative diseases. *Med Hypotheses*. 2002;59:422-8.
12. Pasha Z, Wang Y, Sheikh R, Zhang D, Zhao T, Ashraf M. Preconditioning enhances cell survival and differentiation of stem cells during transplantation in infarcted myocardium. *Cardiovasc Res*. 2008;77:134-42.
13. Yu J, Li M, Qu Z, Yan D, Li D, Ruan Q. SDF-1/CXCR4-mediated migration of transplanted bone marrow stromal cells toward areas of heart myocardial infarction through activation of PI3K/Akt. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55:496-505.
14. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999-1007.
15. Persons DA, Allay JA, Allay ER, Smeyne RJ, Ashmun RA, Sorrentino BP, Nienhuis AW. Retroviral-mediated transfer of the green fluorescent protein gene into murine hematopoietic cells facilitates scoring and selection of transduced progenitors in vitro and identification of genetically modified cells in vivo. *Blood*. 1997;90:1777-86.