

## Stem Cell Therapy for Heart Failure

Vireza Pratama, Yoga Yuniadi

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

Despite a lot of advances in current therapeutic modalities, heart failure and coronary artery disease are still the leading cause of morbidity and mortality. Current management of heart failure indeed increase survival rate, however re-hospitalization and mortality rate remain high. Furthermore, none of those therapeutic modalities are based on myocardial regeneration concept.

Stem cell therapy is an interesting new concept in heart failure management. Various cell types, administration route and cell expansion strategies are extensively studied. Stem cell improve myocardial perfusion and differentiate into angiogenic and contractile cell. Stem cell therapy is a promising regenerative medicine in the future.

(J Kardiol Indones. 2012;33:50-4)

**Keywords:** heart failure, coronary artery disease, stem cell

# Terapi Sel Punca untuk Penyakit Jantung

Vireza Pratama, Yoga Yuniadi

Gagal jantung dan penyakit arteri koroner masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas walaupun kemajuan pengobatan sangat pesat belakangan ini. Strategi pengobatan saat ini meningkatkan harapan hidup pasien-pasien dengan gagal jantung, tetapi angka kematian dan re-hospitalisasi tetap tinggi pada pasien dengan penyakit tahap lanjut atau dekompensasi. Tidak satupun modalitas terapi yang tersedia saat ini berdasar pada konsep regenerasi miokard yang rusak. Terapi sel punca dalam tatalaksana gagal jantung merupakan hal yang baru dan suatu konsep yang menarik untuk dipelajari dengan memanfaatkan tipe-tipe sel yang berbeda, cara pemberian, dan strategi. Sel punca mampu memperbaiki perfusi jaringan dan menghasilkan sel angiogenik dan/atau kontraktil, sehingga cukup menjanjikan sebagai modalitas terapi baru yang bersifat regeneratif.

(J Kardiol Indones. 2012;33:50-4)

**Kata kunci:** Gagal jantung, penyakit jantung koroner, sel punca

## Pendahuluan

Gagal jantung kongestif (GJK) terjadi akibat gangguan struktural dan fungsional yang mempengaruhi kemampuan ventrikel kiri untuk mengisi atau memompa darah ke seluruh tubuh. Infark miokard (IM), yang dikenal sebagai “serangan jantung”, mengakibatkan berkurangnya fungsi ventrikel dan jaringan parut. Apabila jaringan parut cukup besar untuk mempengaruhi fungsi normal dan/atau irama jantung, maka GJK akan timbul.<sup>1</sup>

### Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP, Divisi Aritmia dan Elektrofisiologi, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jl. S Parman Kav 87 Jakarta 11420.  
E-mail: [yogayun@yahoo.com](mailto:yogayun@yahoo.com)

Gagal jantung kongestif dan penyakit arteri koroner merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara barat walaupun kemajuan pengobatan sangat pesat belakangan ini.<sup>2</sup> Walaupun strategi pengobatan saat ini meningkatkan harapan hidup pasien-pasien dengan gagal jantung, tetapi angka kematian dan re-hospitalisasi tetap tinggi pada pasien dengan penyakit lanjut atau dekompensasi.<sup>1</sup>

Tatalaksana penyakit jantung saat ini tidak dapat memperbaiki fungsi dengan cara mengganti jaringan yang sudah rusak. Terapi intervensi saat ini lebih ditujukan untuk jangka pendek dan sering berhubungan dengan efek samping. Walaupun implantasi *mechanical ventricular-assist devices* mampu membantu fungsi jantung, namun komplikasi infeksi dan tromboemboli masih menjadi masalah. Ketersediaan organ tubuh, komplikasi transplan, dan keterbatasan ekonomi menghambat transplantasi

jantung untuk menjadi metode primer, sehingga dibutuhkan metode alternatif lainnya.<sup>1</sup>

Dalam pengembangan terapi sel punca untuk jantung, beberapa variasi sel-sel telah diteliti, dan terdapat data-data preklinis dan klinis yang membuktikan efektifitas dan keamanan dari tiap-tiap sel yang berbeda pada keadaan infark miokard akut dan gagal jantung kronik meliputi *embryonic stem cells* (ESCs), *skeletal myoblasts*, *bone marrow mononuclear cells* (BMC), *circulating progenitor cells* seperti *endothelial progenitor cells*, *mesenchymal cells*, dan *cardiac stem cells*. Percobaan-percobaan klinis yang menggunakan pasien-pasien dengan infark miokard dan gagal jantung kronis telah membuktikan perbaikan fungsi sistolik setelah pemberian sel-sel punca.<sup>2</sup>Dari data tersebut maka penulis bermaksud untuk mengkaji peranan terapi sel punca pada penyakit gagal jantung.

### Kompleksitas Jantung Manusia

Kompleksitas jantung manusia dan organ lainnya merupakan tantangan untuk membuat rekonstruksi dengan menggunakan sel-sel punca.<sup>3</sup>Jaringan otot jantung terdiri dari sel-sel terelongasi yang mengandung *striated fibers*<sup>1</sup>, dimana jaringan terkoneksi oleh *intercalated disc* yang menghantarkan potensial elektrokimia secara langsung antara sitoplasma sel melalui *gap junction*. Gap junction mengakibatkan aksi potensial menyebar secara langsung diantara sel-sel dengan cara mendepolarisasi dan repolarisasi jantung melalui kanal pertukaran  $K^+/Na^+$ .Pergerakan kordinatif tersebut menyebabkan jantung mampu melakukan fungsi normal sistolik dan diastolik.Jantung juga memiliki sistem tambahan, seperti jaringan khusus untuk memproduksi depolarisasi listrik secara ritmik.Sebagai tambahan, jantung juga memiliki sistem unik untuk vaskularisasi jaringan yang tergantung secara metabolik.Sehingga, setiap jaringan jantung rekayasa harus mampu membentuk sinsitia elektrik dan fungsional, kekuatan sistolik, mempertahankan beban diastolik dan mengandung sistem suplai darah.<sup>3</sup>Dengan pemahaman mengenai kompleksitas jantung manusia, maka dapat dikembangkan teknologi rekayasa jaringan yang mencakup pemilihan sel-sel punca, pemrosesan, diferensiasi, konduksi elektrik, dan vaskularisasi.<sup>1</sup>

### Sel Punca Dewasa

Sel-sel ESC manusia dan tikus yang mampu berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan turunan vaskular,

ternyata membantu dalam pemahaman proses diferensiasi dari sel-sel pluripotent secara umum. Bagaimanapun juga, karena adanya isu terhadap imunogenisitas, risiko perkembangan tumor dan masalah etikal oleh karena berasal dari embrio, menyebabkan ESC bukan merupakan kandidat utama untuk terapi regeneratif.<sup>1</sup>

Sel punca dewasa, seperti halnya semua sel punca, memiliki paling tidak dua karakteristik.Pertama, mereka mampu membuat turunan identik dari mereka sendiri untuk waktu yang lama; kemampuan tersebut disebut sebagai *long-term self-renewal*.Kedua, mereka mampu menjadi sel-sel dewasa yang memiliki karakteristik morfologi dan fungsi khusus.Secara tipikal, sel punca membentuk tipe sel intermediet atau tipe –tipe sebelum mereka menjadi sel-sel yang telah terdiferensiasi secara lengkap.Sel intermediet tersebut dikenal sebagai prekursor atau sel progenitor.<sup>4</sup>

Agar dapat diklasifikasikan sebagai sel punca dewasa, sel harus mampu memperbarui dirinya selama masa hidup organisme. Kriteria ini, walaupun secara alamiah fundamental, sangat sulit dibuktikan secara *in vivo*.<sup>5</sup> Sel punca dewasa harus mampu menjadi sel terdiferensiasi yang memiliki fenotip dewasa, terintegrasi menjadi jaringan, dan mampu memiliki fungsi khusus yang sesuai dengan jaringan. Istilah fenotip disini ditujukan terhadap semua karakter sel (atau organisme); bentuknya (morfologi); interaksi dengan sel lainnya dan lingkungan non-selular (matriks ekstraselular); protein yang tampak pada permukaan sel (penanda permukaan); dan perilaku sel (misal, sekresi, kontraksi, transmisi sinaptik).<sup>5</sup>

### Pemilihan Sel Punca

#### 1. Human adult bone marrow-derived cells (BMCs)

BMCs merupakan populasi gabungan yang meliputi sel punca dan progenitor.Sel kardiomyosit dan endothelial telah terbukti beregenerasi pada model jantung tikus yang mengalami infark melalui transplantasi BMC. Pembentukan kardiomyosit, endotel vaskular, dan sel otot polos baru ditemukan setelah injeksi BMC tikus kedalam dinding ventrikel yang rusak.<sup>6</sup>Miokardium yang baru terbentuk tersebut menggantikan hampir 70% bagian ventrikel yang rusak 9 hari pasca transplantasi sel punca, yang menyebabkan peningkatan angka kesintasan dibanding kontrol.<sup>7</sup>

## 2. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs)

MSCs merupakan prekursor dari jaringan non-hematopoetik, misal otot, tulang, tendon, ligament, jaringan adipose, dan fibroblas. Pada kondisi tertentu, MSCs dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel yang dapat menjadi miosit jantung dan mungkin berguna untuk regenerasi jantung. Sel-sel tersebut mudah diisolasi dari pasien, dan menyediakan sel-sel yang siap untuk transplantasi tanpa risiko penolakan imun. Adanya *vascular endothelial growth factor* mempermudah MSCs untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel endothelial. Pengobatan dengan *DNA-demethylating agent, 5-azacytidine*, akan membantu MSCs menjadi sel-sel *cardiomyogenic* (CMG).<sup>8</sup> Pada hewan coba (babi, tikus, atau mencit) yang mengalami infark miokard, MSCs berdiferensiasi menjadi kardiomiosit dan sel endotel secara *in vivo*.<sup>9</sup>

## 3. Human embryonic stem cells (hESCs)

hESC telah terbukti dapat berdiferensiasi secara spontan menjadi sel endotel dan otot polos secara *in vitro* dan *in vivo*; pada kondisi tertentu, hESCs berdiferensiasi menjadi kardiomiosit secara struktural dan fungsional. Bila ditransplantasikan ke dalam miokardium tikus yang mengalami injuri, dapat berdiferensiasi menjadi sel miokardium normal dan tetap hidup hingga paling sedikit selama 4 bulan.<sup>10</sup>

Terdapat kendala utama dalam aplikasi klinis dari hESC. Adanya isu etikal yang berhubungan dengan akses embrio membatasi penelitian mengenai sel punca jenis ini. Juga terdapat kontaminan yang dapat timbul dari ESCs yang tidak terdiferensiasi yang bisa menyebabkan efek samping, meliputi terbentuknya teratoma dan inflamasi. Lebih jauh lagi, ESCs menimbulkan masalah histokompatibilitas, yang membutuhkan imunosupresan untuk mencegah reaksi penolakan jaringan dan menurunkan reaksi inflamasi berat.<sup>1</sup>

## 4. Endothelial progenitor cells (EPCs)

EPCs merupakan sel punca yang berasal dari sumsum tulang dengan karakteristik endotel dan hematopoetik dewasa. Secara *in vivo*, EPC masuk ke dalam aliran darah perifer dan berkumpul disekitar area iskemik, dimana mereka berdiferensiasi menjadi pembuluh darah baru (neovaskularisasi). Neovaskularisasi mampu mencegah apoptosis kardiomiosit dan *LV remodelling*,

dengan demikian dapat menjaga fungsi ventrikel. Neovaskularisasi tidak terjadi pada daerah yang tidak terkena infark. Percobaan klinis yang sedang berjalan saat ini adalah untuk meneliti terapi EPC dalam hal pertumbuhan pembuluh darah baru untuk menjaga, memperbaiki, dan meregenerasi miokardium yang rusak.<sup>11</sup>

## 5. Skeletal myoblasts (SMs)

SMs telah dieksplorasi secara luas untuk terapi pembaharuan jantung oleh karena sifat-sifat unik yang dimilikinya: (1) komitmen terhadap turunan miogenik tanpa ada kemungkinan untuk menjadi sel punca yang tidak berdiferensiasi, dan menghasilkan produk yang tidak relevan. (2) tidak mengalami penolakan imun. (3) proliferasi tinggi dan (4) tahan terhadap iskemia.<sup>12</sup> Tetapi sayangnya sel punca ini dapat berkontribusi terhadap risiko aritmia yang mengancam jiwa.<sup>13</sup>

## 6. Resident cardiac stem cells (RCSCs)

RCSCs memiliki kapasitas yang cukup terbatas untuk regenerasi. Sel punca ini hanya dapat memfasilitasi perbaikan minor. Isolasi dan ekspansi RCSC sangat sulit di laboratorium oleh karena ketersediaannya yang terbatas. Manfaatnya sebagai terapi sel punca telah dievaluasi secara klinis, keuntungan yang ditimbulkan lebih karena efek dari neovaskularisasi dan arteriogenesis, bukan karena pembaharuan kardiomiosit.<sup>14</sup>

## 7. Induced pluripotent stem cells (iPSCs)

iPSCs dihasilkan dengan cara merekayasa sel-sel dewasa yang terdiferensiasi. Tipe sel punca ini dapat menjadi alternatif terhadap sel punca embrionik. Bagaimanapun juga, iPSC menimbulkan masalah klinis, dimana metodenya membutuhkan vector viral dan onkogen, sehingga menimbulkan pertimbangan dalam aplikasi klinis.<sup>15</sup>

## Terapi Sel Punca Pada Gagal Jantung Iskemik

Gagal jantung kronik, menimbulkan tantangan dalam hal cara pemberian terapi sel punca karena area targetnya cukup luas. Dalam kondisi ini dibutuhkan regenerasi kardiomiosit dan angiogenesis yang sangat bermanfaat pada populasi pasien tersebut. Pemberian

terapi sel punca ini dapat dilakukan secara injeksi intramiokard (epikardium atau transendokardial), intrakoronar, atau dengan graft dari sel-sel prediferensiasi.<sup>16</sup>

Hingga saat ini belum ada hasil yang jelas pasien gagal jantung yang mana yang dapat bermanfaat bila diberikan terapi sel punca. Kardiomiopati iskemik merupakan keadaan yang cocok untuk menjadi target terapi sel punca. Lebih jauh lagi, bila disfungsi ventrikel kiri yang terjadi diakibatkan oleh kronik iskemia, maka efek angiogenesis dari terapi sel punca lebih memberikan manfaat. Pasien-pasien yang menjalani bedah pintas koroner atau implantasi *left ventricular assist device* merupakan populasi yang cocok sebagai target terapi sel punca. Pasien lainnya meliputi kondisi penyakit arteri koroner yang difus, yang tidak menjadi kandidat untuk revaskularisasi koroner.<sup>16</sup>

## Kesimpulan

Terapi sel punca dalam tatalaksana gagal jantung merupakan hal yang baru dan suatu konsep yang menarik untuk dipelajari dengan memanfaatkan tipe-tipe sel yang berbeda, cara pemberian, dan strategi. Penemuan sel punca mampu memperbaiki perfusi jaringan dan menghasilkan sel angiogenik dan/atau kontraktil, sehingga cukup menjanjikan sebagai terapi baru. Berbagai kemajuan telah dibuktikan sejak konsep pertama dikenalkan. Perkembangan modalitas terapeutik untuk menginduksi neovaskularisasi dan kardiomiogenesis dibutuhkan karena berhubungan dengan regenerasi dan *remodeling* jantung dewasa. Neovaskularisasi tanpa kardiomiogenesis akan menyebabkan revaskularisasi jaringan parut yang non-kontraktil. Kardiomiogenesis tanpa neovaskularisasi akan menyebabkan apoptosis atau nekrosis pada kardiomiosit yang baru terbentuk.

## References

1. Li SC, Wang L, Jiang H, Acevedo J, Chang AC, Loudon WG. Stem cell engineering for treatment of heart diseases: potentials and challenges. *Cell Biol Int* 2009;33:255-67.
2. Ortak J, Akin I, Kische S, Nienaber CA, Ince H. Stem cell use for cardiac diseases as of 2008. *Transfus Apher Sci* 2008;38:253-60.
3. Zimmermann WH, Didie M, Doker S, et al. Heart muscle engineering: an update on cardiac muscle replacement therapy. *Cardiovasc Res* 2006;71:419-29.
4. Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 2000;105:1489-91.
5. Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000;287:1431-3.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
7. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428:664-8.
8. Burlacu A, Rosca AM, Maniu H, et al. Promoting effect of 5-azacytidine on the myogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Eur J Cell Biol* 2008;87:173-84.
9. Antonitsis P, Ioannidou-Papagiannaki E, Kaidoglou A, et al. Cardiomyogenic potential of human adult bone marrow mesenchymal stem cells in vitro. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:77-82.
10. Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, et al. Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+ embryonic-stem-cell-derived population. *Nature* 2008;453:524-8.
11. Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher AM. Cell-based therapy of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:208-16.
12. Stagg MA, Coppen SR, Suzuki K, et al. Evaluation of frequency, type, and function of gap junctions between skeletal myoblasts overexpressing connexin43 and cardiomyocytes: relevance to cell transplantation. *FASEB J* 2006;20:744-6.
13. Leobon B, Garcin I, Menasche P, Vilquin JT, Audinat E, Charpak S. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7808-11.
14. van Vliet P, Roccio M, Smits AM, et al. Progenitor cells isolated from the human heart: a potential cell source for regenerative therapy. *Neth Heart J* 2008;16:163-9.
15. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-72.
16. Jolicoeur EM, Granger CB, Fakunding JL, et al. Bringing cardiovascular cell-based therapy to clinical application: perspectives based on a National Heart, Lung, and Blood Institute Cell Therapy Working Group meeting. *Am Heart J* 2007;153:732-42.