

APLIKASI SEL iPSC SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ADJUVAN REMODELING JANTUNG PASKA INFARK MIOKARD AKUT

Wira Winardi

Abstrak: Penyakit jantung koroner telah diketahui sebagai salah satu masalah utama dalam pelayanan kesehatan di berbagai belahan dunia. Perkembangan terkini pengobatan Infark Miokard Akut (IMA) belum mampu menurunkan insidensi, angka rawat inap, serta angka kematian. Efek yang paling merugikan paska kejadian infark miokard akut adalah remodeling jantung. Telah banyak penelitian yang menunjukkan potensi terapi sel punca untuk memperbaiki kerusakan jaringan jantung paska IMA. *induced pluripotent stem cell* (iPSC) adalah salah satu kandidat potensial sumber sel punca untuk terapi gagal jantung paska IMA. (JKS 2015; 2: 125-129)

Kata kunci: Infark Miokard Akut, remodeling jantung, *induced pluripotent stem cell*

Abstract : *Coronary Heart Disease is known as one of major global health care problem. Recent advance of myocardial infarct therapy still not able to reduce incidence, hospitalization, and mortality. One of notable event following myocardial infarct is heart remodeling. Numerous of study showed stem cell potential to repair heart tissue after acute myocardial infarction. Induced pluripotent stem cell (iPSC) is one of potential candidate of stem cell resource for heart failure therapy post myocardial infarction.* (JKS 2015; 2: 125-129)

Key words: acute myocardial infarction, cardiac remodeling, induced pluripotent stem cells

Pendahuluan

Infark miokard adalah penyakit yang sedang berkembang dan prevalensinya cenderung meningkat dari tahun ketahun. Meskipun dunia telah berada di era modern dalam perkembangan teknologi medis, namun tetap belum mampu meningkatkan angka kesembuhan dalam pengobatan lebih lanjut kepada pasien dengan infark miokardium. Kondisi tersebut tentu saja membawa pada kondisi peningkatan angka kegagalan jantung yang bersumber dari disfungsi jantung paska infarkmiokard akut (IMA).¹

Dewasa ini, transplantasi jantung masih dianggap sebagai terapi pilihan bagi pasien yang menderita gagal jantung berat. Sering dengan kemajuan dunia kedokteran dalam menekan terjadinya reaksi penolakan jaringan, angka bertahan

hidup cenderung meningkat. Namun demikian, permasalahan lain muncul ke permukaan yaitu ketidakcukupan organ yang tersedia dibandingkan dengan jumlah pasien yang membutuhkan, sehingga transplantasi jantung hanya dilakukan pada sejumlah kecil pasien saja. Saat ini di amerika serikat diperkirakan terdapat 50.000 pasien yng mengantri untuk menjalani operasi transplantasi jantung, namun hanya 5000 orang pertahun yang bisa dipenuhi.²

Gagal jantung paska infark miokard akut (IMA) terjadi dikarenakan keterbatasan kemampuan jaringan jantung untuk beregenerasi paska kematian sel kardiomiosit. Kejadian nekrosisnya sel-sel jantung akibat kehilangan pasokan oksigen berlanjut secara progresif hingga ketahap remodeling jantung. Yang dimaksud dengan remodeling jantung adalah perubahan dari segi molekuler, seluler, dan interstisial yang termanifestasi

Wira Winardi adalah Dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

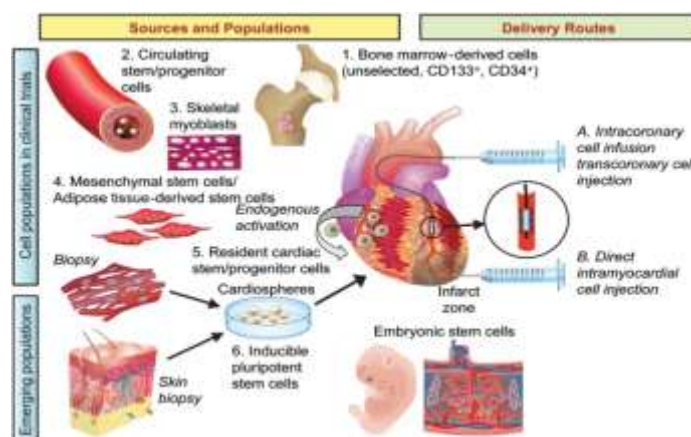
pada perubahan ukuran, bentuk, serta fungsi jantung.³

Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian mengenai sel punca telah menjadi tumpuan kandidat alternatif yang menjanjikan dalam terapi gagal jantung selain operasi transplatasi. Teknologi ini telah memberikan harapan dalam upaya perbaikan jaringan otot jantung merujuk kepada kemampuan sel punca untuk beregenerasi dan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit.⁴⁻⁶ Terapi regeneratif pada jantung melibatkan regenerasi kardiomyosit, neovaskularisasi, serta sitokinparakrin yang memiliki kemampuan anti peradangan, anti apoptosis, serta efek anti remodeling.⁷

Saat ini para peneliti telah dapat mengidentifikasi berbagai macam sumber sel punca yang dapat menjadi alternatif terapi diantaranya; *Cardiac progenitor stem cell*, *embryonic stem cell*, *Bone marrow derived stem cell*, *mesenchymal stem cell* serta yang terbaru yakni *induced pluripotent stem cell (iPSC)*. Masing-masing sumber sel punca tersebut memiliki keunggulan dan kelemahan tersendiri. *Cardiac progenitor stem cell* misalnya, walaupun diferensiasi sel ini menjadi kardiomyosit sangatlah efisien, namun para peneliti masih kesulitan untuk melakukan isolasi dikarenakan belum banyaknya marker yang efektif untuk

menandai.⁸ *Embryonic stem cell* memiliki kemampuan yang tinggi untuk beregenerasi menjadi sel kardiomyosit, namun penggunaan sel ini masih terbentur dengan pertimbangan etik serta kecenderungannya dalam pembentukan teratoma. Penggunaan *bone marrow stem cell* juga masih menjadi kontroversi di dunia kedokteran. Dibalik keberhasilannya secara klinis yang diklaim oleh beberapa peneliti dapat memperbaiki kinerja jantung seperti yang dilaporkan oleh tim peneliti cochrane, beberapa peneliti lain masih mempertanyakan mekanismenya dikarenakan tidak ada fenotipe sel jantung yang ditemukan setelah transplantasi sel CD34+ pada primata.⁹

Sebagai salah satu sumber stem cell, Mesenchymal Stem Cell ternyata dapat berdiferensiasi menjadi jaringan non-mesenkim. Beberapa penelitian telah menunjukkan kemampuan sel ini untuk mengecilkan area infark pada kejadian IMA, namun kapasitas regenerasi terhadap miokardium pada infark masih menjadi pertanyaan.¹⁰ Dewasa ini, penggunaan iPSC dalam pengobatan gagal jantung paska infark miokard tampaknya memberikan harapan positif. Sel yang bersumber dari iPSC tampaknya mampu menjawab permasalahan seperti kemampuan berdiferensiasi, reaksi imunitas, serta permasalahan etik.



Gambar 1. Sumber sel punca baik yang sudah menjalani uji klinis maupun yang masih dalam pengembangan beserta aplikasi rute pemberian sel punca untuk penyakit jantung iskemik¹¹

Aplikasi Teknologi iPSC

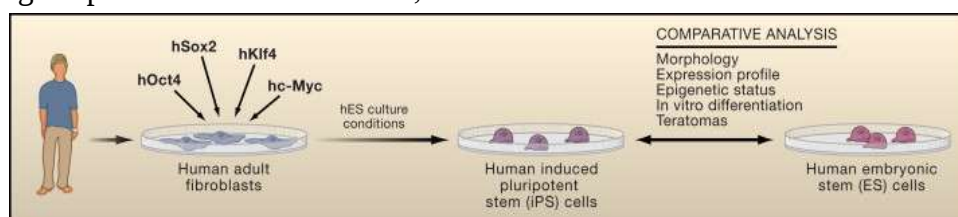
Sel iPSCs pertama kali diperkenalkan pada tahun 2006 oleh group Shinya yamanaka. Pembentukan sel ini dihasilkan dengan melakukan *reprogramming* sel somatik baik sel hewan maupun sel manusia. Untuk menciptakan kondisi ini hanya diperlukan empat faktor transkripsi yang disebut Yamanaka faktor yakni; OCT4, SOX2, KLF4, dan c-MYC. Keempat faktor transkripsi ini selanjutnya ditransduksikan kedalam sel somatik menggunakan media lenti virus atau retrovirus.¹² Namun dewasa ini para peneliti telah mampu membentuk iPSC tanpa menggunakan media virus. Cara ini disebut dengan metode *non-integrating* dimana proses transduksi faktor yamanaka dilakukan menggunakan media *episomal plasmid vector*, *mini circle*, dll. Cara ini dianggap lebih tepat digunakan untuk pembentukan iPSC dengan tujuan terapi dikarenakan tidak terjadi integrasi rna virus kedalam DNA inang. Setelah transduksi dilakukan, sel tersebut kemudian dikultur menggunakan medium hES selama 30 hari sehingga dicapai kondisi sel pluripoten yang selanjutnya dapat berdiferensiasi menjadi segala jenis sel dari 3 lapisan germinal. Hal menarik dari jenis sel punca ini adalah sifatnya yang menyerupai sel embrionik baik secara morfologi maupun kemampuan berdiferensiasi namun tanpa terbelit dengan kasus etik.¹³

Dewasa ini, strategi reprogramming sel berbasisan faktor telah sukses dilakukan pada berbagai tipe sel. Pada model tikus,

repograming pertama kali dilakukan pada embryonic fibroblast serta fibroblast ujung ekor mengikuti berbagai sel lainnya yang bersumber dari tiga lapisan germinal. Bahkan dari penelitian-penelitian mutakhir dia dilaporkan bahwa iPSC telah mampu diciptakan dari jenis sel yang lebih luas lagi seperti sel T, tali pusat, serta cairan amnion.^{14, 15}

Diferensiasi iPSC menjadi kardiomiosit telah dapat dilakukan dengan beberapa cara. Dewasa ini cara yang paling lazim dilakukan peneliti adalah dengan menggunakan metode *Embryoid Body* (EB). Zhang dkk. Melaporkan berhasil mendapatkan jumlah iPSC yang berdiferensiasi menjadi sel kontraktile jantung sebesar 10% dengan menggunakan metode *embryoid body*.¹⁶

Telah banyak penelitian yang menunjukkan kemampuan iPSC untuk memperbaiki kondisi structural jantung akibat infark miokard, baik dalam kapasitas ektrikal maupun mekanikal. Rojas dkk. Melaporkan pada perlakuan pada model eksperimental IMA menggunakan tikus, injeksi iPSC bersama-sama dengan biomatriks fibrinogen pada miokardium dapat meningkatkan jumlah sel kardiomiosit dan memperbaiki fungsi ventrikel.¹⁷ Pada penelitian lain dilaporkan bahwa iPSC memiliki potensi perbaikan jaringan ketika di injeksikan pada area infark pada tikus setelah menjalani 30 menit ligasi arteri koroner.¹⁸



Gambar 2. Empat faktor yamanaka (hOct4, hSox2, hKlf4, hc-Myc) ditransduksikan melalui vector retroviral. Tiga puluh hari setelah proses transduksi dan kultur menggunakan media human Embryonic

stem cell sel iPSC dapat di isolasi. Sel kemudian dibandingkan dengan Human Embryonic Stem Cells (hESC) untuk menilai kesamaan morfologi, ekspresi marker permukaan, profilekspresi gen, status epigenetic.¹²

Tantangan Penggunaan Klinis iPSC

Walaupun iPSC memiliki potensi dalam dunia kedokteran regenerative, namun masih ada persoalan yang harus diselesaikan untuk menghasilkan cara terbaik untuk pengobatan. Sebagai catatan, penggunaan lentivirus dan retrovirus sebagai vektor pada pembentukan iPSC masih menjadi kontroversi dikarenakan DNA vektor tersebut dapat terintegrasi kedalam gen aktif inang dan merubah sel yang tertransplatasi tersebut. Kemudian lagi, empat factor yang diinjeksikan kedalam sel somatic memiliki tendensi untuk menjadi kanker¹⁹. Dewasa ini, para peneliti telah menemukan cara lain untuk melakukan transfer gen selain menggunakan lentivirus dan retrovirus, namun efisiensinya berkurang signifikan jika dibandingkan dengan penggunaan lentivirus dan retrovirus. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menjawab tantangan diatas dan menjadikan strategi ini tidak hanya efektif tetapi juga aman untuk dipergunakan.

Kesimpulan

Strategi pengobatan menggunakan sel punca pada gagal jantung paska infark miokard akut semakin mengalami kemajuan. iPSC adalah salah satu kandidat sel punca yang memiliki banyak keunggulan dan telah menunjukkan manfaat pada uji hewan coba maupun trial pada manusia. Sel iPSC dibentuk dengan mentransduksikan empat faktor yamanaka (hOct4, hSox2, hKlf4, hc-Myc) untuk melakukan repograming ulang pada sel somatik dewasa hingga menyerupai sel punca embrionik baik secara morfologi dan kemampuan regenerasi. Seiring dengan potensinya yang besar, masih ada masalah yang perlu dijawab oleh para peneliti. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menciptakan strategi yang

memastikan keamanan penggunaan iPSC untuk pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(6):428-34.
2. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2007;26(8):769-81.
3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):569-82.
4. Gherghiceanu M, Barad L, Novak A, Reiter I, Itskovitz-Eldor J, Binah O, et al. Cardiomyocytes derived from human embryonic and induced pluripotent stem cells: comparative ultrastructure. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2011;15(11):2539-51.
5. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002;105(1):93-8.
6. Vidarsson H, Hyllner J, Sartipy P. Differentiation of human embryonic stem cells to cardiomyocytes for in

- vitro and in vivo applications. *Stem cell reviews*. 2010;6(1):108-20.
7. Li N, Wang C, Jia L, Du J. Heart regeneration, stem cells, and cytokines. *Regenerative medicine research*. 2014;2(1):6.
8. Dixit P, Katare R. Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy. *Stem cell research & therapy*. 2015;6:26.
9. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34⁺-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation*. 2003;108(17):2070-3.
10. Christoforou N, Gearhart JD. Stem cells and their potential in cell-based cardiac therapies. *Progress in cardiovascular diseases*. 2007;49(6):396-413.
11. Tongers J, Losordo DW, Landmesser U. Stem and progenitor cell-based therapy in ischaemic heart disease: promise, uncertainties, and challenges. *European heart journal*. 2011;32(10):1197-206.
12. Zaehres H, Scholer HR. Induction of pluripotency: from mouse to human. *Cell*. 2007;131(5):834-5.
13. Oh Y, Wei H, Ma D, Sun X, Liew R. Clinical applications of patient-specific induced pluripotent stem cells in cardiovascular medicine. *Heart*. 2012;98(6):443-9.
14. Seki T, Yuasa S, Kusumoto D, Kunitomi A, Saito Y, Tohyama S, et al. Generation and characterization of functional cardiomyocytes derived from human T cell-derived induced pluripotent stem cells. *PloS one*. 2014;9(1):e85645.
15. Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A Comparative View on Human Somatic Cell Sources for iPSC Generation. *Stem cells international*. 2014;2014:768391.
16. Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, Koonce CH, Yu J, Palecek SP, et al. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circulation research*. 2009;104(4):e30-41.
17. Rojas SV, Martens A, Zweigerdt R, Baraki H, Rathert C, Schecker N, et al. Transplantation Effectiveness of Induced Pluripotent Stem Cells Is Improved by a Fibrinogen Biomatrix in an Experimental Model of Ischemic Heart Failure. *Tissue engineering Part A*. 2015;21(13-14):1991-2000.
18. Yamada S, Nelson TJ, Kane GC, Martinez-Fernandez A, Crespo-Diaz RJ, Ikeda Y, et al. Induced pluripotent stem cell intervention rescues ventricular wall motion disparity, achieving biological cardiac resynchronization post-infarction. *The Journal of physiology*. 2013;591(Pt 17):4335-49.
19. Medvedev SP, Shevchenko AI, Zakian SM. Induced Pluripotent Stem Cells: Problems and Advantages when Applying them in Regenerative Medicine. *Acta naturae*. 2010;2(2):18-28.