

Potensi *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) Pada Hewan (Sebuah Review)

HAJRAH¹, CUT MUTHIADIN², ISNA RASDIANAH AZIZ³

¹Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar
Jl. HM. Yasin Limpo No. 36 Gowa, Indonesia. 92113

Email: hajrah.sukri@uin-alauddin.ac.id

²Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar
Jl. HM. Yasin Limpo No. 36 Gowa, Indonesia. 92113

Email: cutmuthiadin@uin-alauddin.ac.id

³Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar
Jl. HM. Yasin Limpo No. 36 Gowa, Indonesia. 92113

Email: isna.rasdianah@uin-alauddin.ac.id

ABSTRACT

Mesenchymal Stem Cell (MSC) is a type of stem cell that has been developed for therapy. MSC is a multi-potent stem cell which can differentiate into various kinds of cells with certain characteristics according to the source of isolation. The potential of MSC proliferation and differentiation has been studied in mice, sheep and rabbits by conducting *in vitro* and *in vivo* analyzes. Several studies have shown increased expression of genes and proteins in MSC such as growth factors (FGF-2, TGF- β 1 and IGF-1), specific markers (β -integrin, CD71, CD44, and CD73) and transcription factors (OCT4, NANOG and SOX2).

Keywords: differentiation; mesenchymal stem cell; proliferasi

INTISARI

Mesenchymal Stem Cell (MSC) adalah salah satu jenis sel punca yang telah banyak dikembangkan untuk terapi. MSC merupakan sel punca multipotensi yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel dengan karakteristik tertentu sesuai dengan sumber isolasi. Potensi proliferasi dan diferensiasi MSC telah diteliti pada mencit, domba dan kelinci dengan melakukan analisis secara *in vitro* dan *in vivo*. Beberapa penelitian menunjukkan ekspresi gen dan protein yang meningkat pada MSC seperti *Growth factor* (FGF-2, TGF- β 1 dan IGF-1), marker spesifik (β -integrin, CD71, CD44, dan CD73) dan faktor transkripsi (OCT4, NANOG dan SOX2).

Kata kunci: diferensiasi; *mesenchymal stem cell*; proliferasi

PENDAHULUAN

Sel punca merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi tipe sel yang spesifik. Sel punca memiliki karakteristik tertentu yaitu dapat beregenerasi atau mengganti sel yang mengalami kerusakan dan berdiferensiasi menjadi tipe sel yang spesifik di dalam jaringan (Jesse *et al.*, 2009). Sel punca terbagi atas beberapa tipe berdasarkan sumber isolasi beserta fungsinya. Berdasarkan sumber didapatkannya, sel punca dibagi menjadi 4 jenis yaitu sel punca embrio (*embryonic stem cell*), sel punca dewasa (*adult stem cell*), sel punca fetus (*fetal stem cell*) dan sel punca pluripoten yang diinduksi (*induced pluripotent stem cells/iPSc*). Penelitian sel punca pada manusia dan hewan memberikan harapan baru khususnya pemanfaatan dalam terapi sel.

Mesenchymal Stem Cell (MSC) merupakan salah satu jenis stem sel yang telah

banyak dikembangkan untuk terapi. Sel punca mesenkimal merupakan sel punca multipotensi yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel, sehingga digunakan sebagai sumber terapi sel pada berbagai jenis hewan. Sel punca mesenkimal memperbaiki sel dengan berbagai mekanisme yaitu (1) Diferensiasi dan mengganti sel rusak; (2) Melakukan fusi sel; (3) Menyekresikan faktor parakrin seperti *growth factor*, sitokin dan hormon; serta (4) Transfer protein, RNA, hormon dan bahan kimia lainnya melalui mikrovesikel atau eksosom (Spees *et al.*, 2016). Di era sekarang ini telah banyak dilakukan penelitian pada hewan terkait sel punca. Berbagai hewan telah diujicobakan menggunakan MSC seperti mencit, sapi, kelinci dan babi untuk memahami mekanisme MSC untuk terapi (Bharti *et al.*, 2016). Selain berpotensi untuk terapi pada hewan, MSC juga memiliki potensi yang sangat baik sebagai sumber terapi pada manusia. MSC digunakan

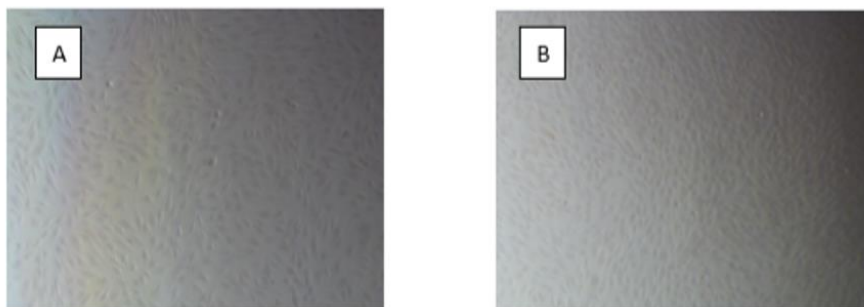
untuk terapi fibrosis liver, penyakit jantung, ginjal dan kerusakan organ paru-paru (Akram *et al.*, 2012; Chung, 2019).

KARAKTERISTIK MESENCHYMAL STEM CELL (MSC) PADA HEWAN

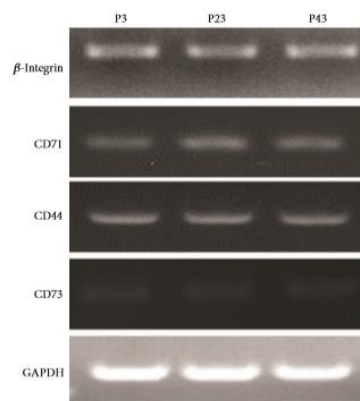
Riset pengembangan terapi dengan sel punca semakin banyak diminati di dunia, sehingga perlu dilakukan pengembangan penelitian sel punca secara *in vitro*. Kultur sel secara *in vitro* dan *in vivo* bertujuan untuk mengetahui karakteristik sel punca sebelum digunakan untuk terapi. *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) dapat diisolasi dari sumsum tulang belakang, namun jumlah yang dapat diperoleh dalam jumlah kecil. Penelitian yang telah dilakukan oleh Rinendyaptri & Noviantari (2016), mengkaji potensi proliferasi dan diferensiasi MSC secara *in vitro* dengan menggunakan dua jenis medium yang berbeda yaitu DMEM dan MEM. Berdasarkan hasil penelitian dengan mengamati potensi proliferasi dan diferensiasi dapat diketahui

bahwa MSC memiliki sifat multipoten dan mampu berdiferensiasi menjadi osteosit dan adiposit (Gambar 1&2). Potensi MSC juga dipaparkan dalam penelitian, Cui *et.al.* (2014) terkait kemampuan sel mesenkimal derivat dermis berdiferensiasi menjadi sel adiposit, osteoblast, kondrosit, dan neurosit.

Selain terkait diferensiasi, hasil penelitian Cui *et.al.* (2014) juga membahas bahwa MSC mengekspresikan β -integrin, CD71, CD44, and CD73. β -integrin mengatur migrasi, adhesi sel dan menghubungkan matriks ekstraseluler dengan sitoskeleton aktin. CD71 merupakan kelompok reseptor transferin yang berfungsi mengatur respon sel terhadap konsentrasi zat besi. CD44 memainkan peran utama dalam banyak proses fisiologis, termasuk substrat sel, interaksi adhesi sel-sel, *homing* limfosit, dan tumor metastasis. CD73, juga dikenal sebagai *ecto-5'-nucleotidase*, yaitu enzim yang digunakan sebagai penanda diferensiasi limfosit.



Gambar 1: Diferensiasi MSC dari sumsum tulang mencit yang dikultur dengan medium DMEM dan MEM menjadi sel osteosit dan adiposit. MSC yang dikultur dengan DMEM dan MEM (A dan B) (Rinendyaptri & Noviantari 2016).

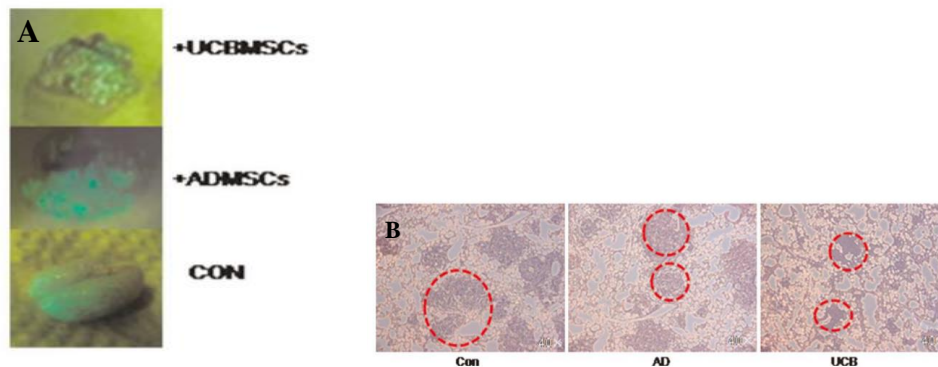


Gambar 2: Deteksi marker DMS/PC dengan RT-PCR. Hasil RT-PCR menunjukkan bahwa β -integrin, CD71, CD44, dan CD73 dari P3, P23, dan P43 DMS/PC diekspresikan secara positif. GAPDH berfungsi sebagai kontrol internal (Cui *et.al.*, 2014)

TERAPI MESENCHYMAL STEM CELL (MSC) PADA HEWAN

Mesenchymal Stem Cell (MSC) memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel dan berbagai penelitian membuktikan bahwa dapat digunakan untuk terapi penyakit regeneratif. Penelitian yang dilakukan oleh Biehl & Russell (2009)

menunjukkan bahwa MSC yang diisolasi dari *Umbilical cord blood* (UCB) dan *adipose tissue* (AD) mampu menghambat metastasis sel kanker ke paru-paru. Baik MSC UCB dan AD mampu mengurangi jumlah metastasis paru sebesar 50% dibandingkan dengan kontrol (3a) dan mengurangi koloni kanker (3b) pada mencit.



Gambar 3: (A) MSC UCB dan AD berpotensi mengurangi metastasis ke paru-paru; (B) Koloni tumor diwarnai dengan lingkaran merah (Biehl & Russell, 2009)

Pemanfaatan MSC untuk terapi diteliti oleh Martinello *et al.* (2018) menunjukkan potensi MSC dalam menyembuhkan luka pada kulit domba. Luka yang diberi perlakuan MSC menunjukkan hasil signifikan dengan peningkatan luka yang tertutupi atau peningkatan presentasi epitelisasi, proliferasi, neovaskularisasi dan peningkatan kontraksi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ekspresi *collagen-1* (Col1 α 1) menunjukkan ekspresi lebih tinggi pada hewan yang diberi perlakuan daripada hewan kontrol.

Pada penelitian Kim *et al.* (2019) menyatakan bahwa *human umbilical cord matrix-mesenchymal stem cells* (hUCM-MSCs) berperan penting dalam proses terapi *osteoarthritis* (radang sendi) pada kelinci. hUCM-MSCs dapat berdiferensiasi menjadi kondrosit dalam kurun waktu 3 minggu. hUCM-MSCs mengekspresikan *fibroblast growth factor-2* (FGF-2), *transforming growth factor-beta-1* (TGF- β 1), dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1, berperan dalam proses proliferasi dan diferensiasi. Faktor transkripsi yang mengontrol pluripoten seperti *octamer-binding transcription factor 4* (OCT4), NANOG, dan *sex-determining region Y-box 2* (SOX2) menunjukkan hasil ekspresi yang tinggi. Masing-masing faktor transkripsi

tersebut mengontrol fenotipe dan mekanisme diferensiasi sel punca (Kim *et al.*, 2019).

MSC juga digunakan dalam penyembuhan mastitis pada sapi. Penelitian yang dilakukan oleh Peralta *et al.* (2020) menunjukkan bahwa pengobatan dengan terapi MSC mengurangi jumlah bakteri *Staphylococcus aureus* dalam susu sapi dengan mastitis dibandingkan dengan sapi yang tidak diterapi. Hal tersebut menunjukkan efektivitas MSC alogenik untuk pengobatan pada hewan

KESIMPULAN

Sejak abad 20 perkembangan riset sel punca mengalami kemajuan pesat. Karakteristik yang unik dan menguntungkan menjadikan sel punca dilirik banyak peneliti. Potensi sel punca untuk regenerasi sel, berdiferensiasi dan proliferasi menjadi alasan utama sel punca sangat diminati pada masa depan dalam bidang kedokteran. Keberadaan sel punca memberi harapan baru untuk memudahkan dalam proses penyembuhan dengan terapi sel punca. Sel punca juga mengekspresikan gen dan protein spesifik seperti *growth factor* (FGF-2, TGF- β 1 dan IGF-1), marker spesifik (β -integrin, CD71, CD44, dan CD73) serta faktor transkripsi (OCT4, NANOG dan SOX2).

DAFTAR PUSTAKA

- Akram, KM., Sohel S., Monica S., and Nicholas RF. 2012. Mesenchymal stem cell therapy and lung disease. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* vol 130: 105-129. doi: <https://doi.org/10.1007/102012140>.
- Bharti, D., Belame SS., Baregundi SR., and Rho GJ. 2016. Research advancements in porcine derived mesenchymal stem cells. *Current Stem Cell Research & Therapy.* vol 11(1): 78–93. doi: <https://doi.org/10.2174/1574888x10666150723145911>.
- Biehl, JK and Russell, B. 2009. Introduction to stem cell therapy. *Journal of Cardiovascular Nursing.* vol 24(2): 98–103. doi: <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e318197a6a5>.
- Cui, P., He, X., Pu, Y., Zhang, W., Zhang, P., Li, C., Guan, W., Li, X., and Ma, Y. 2014. Biological characterization and pluripotent identification of sheep dermis-derived mesenchymal stem/progenitor cells. *BioMed Research International:* 1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/786234>.
- Chung, BH. 2019. Use of mesenchymal stem cells for chronic kidney disease. *Kidney Research and Clinical Practice.* vol 38(2): 131–134. doi: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.051>.
- Peralta, OA., Carrasco, C., Vieytes, C., Tamayo, MJ., Muñoz, I., Sepulveda, S., Tadich, T., Duchens, M., Melendez, P., Mella, A., and Torres, C. G. 2020. Safety and efficacy of a mesenchymal stem cell intramammary therapy in dairy cows with experimentally induced *Staphylococcus aureus* clinical mastitis. *Scientific Reports.* vol 10(1): 1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59724-7>.
- Kim, H., Yang, G., Park, J., Choi, J., Kang, E., and Lee, BK. 2019. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis. *Scientific Reports.* vol 9(1): 1–14. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50435-2>.
- Martinello, T., Gomiero, C., Perazzi, A., Iacopetti, I., Gemignani, F., De Benedictis, GM., Ferro, S., Zuin, M., Martines, E., Brun, P., Maccatrozzo, L., Chiers, K., Spaas, JH., and Patruno, M. 2018. Allogeneic mesenchymal stem cells improve the wound healing process of sheep skin. *BMC Veterinary Research.* vol 14(1): 1–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1527-8>.
- Rinendyaputri, R dan Noviantari, A. 2015. Produksi mesenchymal stem cell (msc) dari sumsum tulang belakang mencit. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia.* vol 4(1): 33–41. doi: <https://doi.org/10.22435/jbmi.v4i1.4211.33-41>.
- Spees, JL., Lee, RH., and Gregory, CA. 2016. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Research and Therapy.* vol 7(1): 1–13. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0363-7>.
- Sun, B., Roh, KH., Park, JR., Lee, SR., Park, SB., Jung, JW., Kang, SK., Lee, YS., and Kang, KS. 2009. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy.* vol 11(3): 289–298. doi: <https://doi.org/10.1080/14653240902807026>.