

MENGENAL STEM CELLS (SEL PUNCA)

Sumber, Jenis, Terapi & Metabolitnya



Dr. dr. Ferdiansyah SpOT(K)



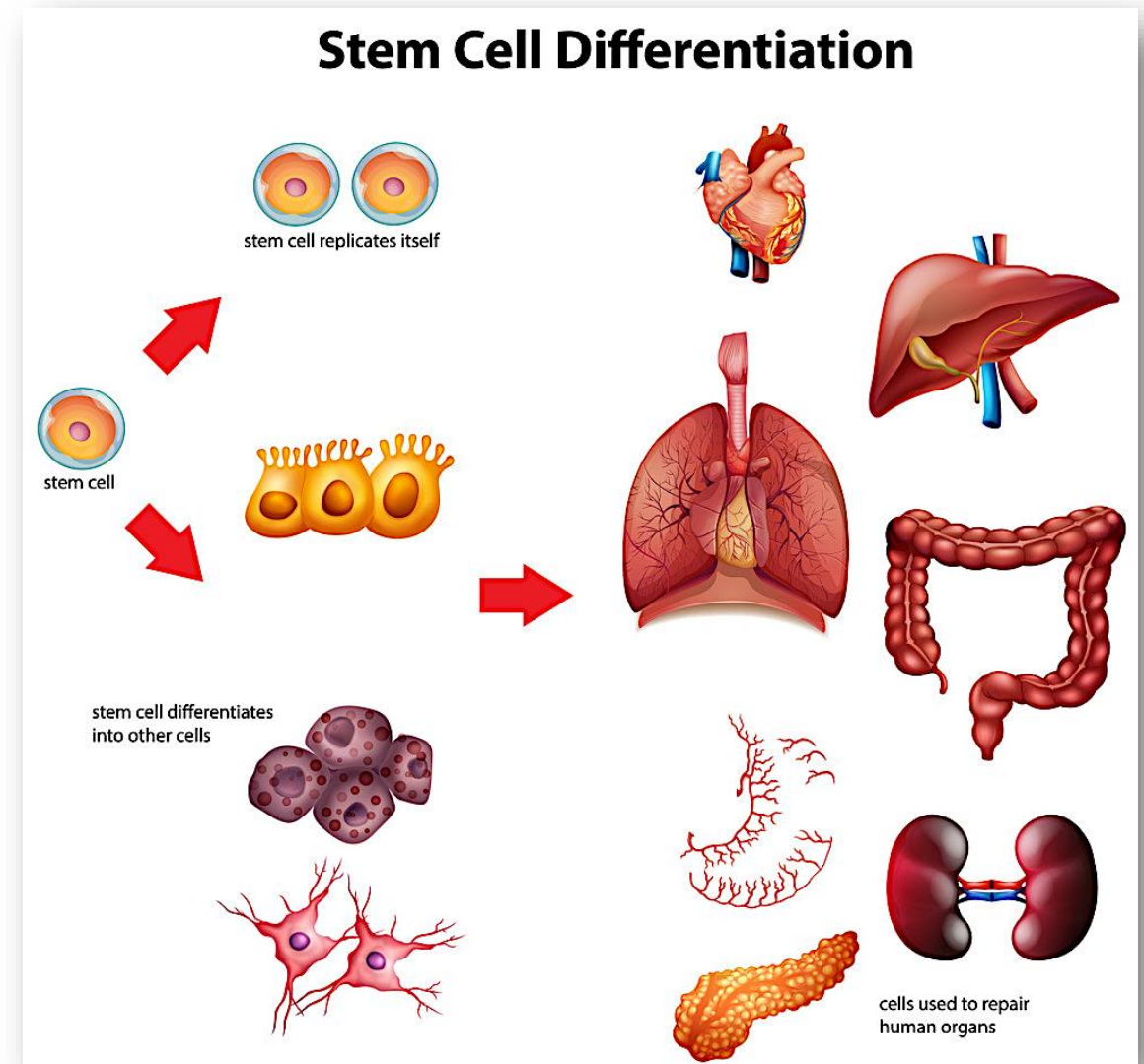
Bank Jaringan dan Sel - Pusat Kedokteran Regeneratif & Stem Cells
Dept. Orthopaedi & Traumatologi
RSUD Dr. Soetomo – FK UNAIR

Definisi Sel Punca (Stem Cells)



Merupakan sel spesial ditubuh manusia yang dapat

- Memperbanyak dirinya sendiri (replikasi atau proliferasi)
- Menjadi (diferensiasi) berbagai jenis sel seperti sel otak, ginjal, jantung, tulang, (> dari 200 tipe sel)





Tipe Sel Punca Menurut Asalnya

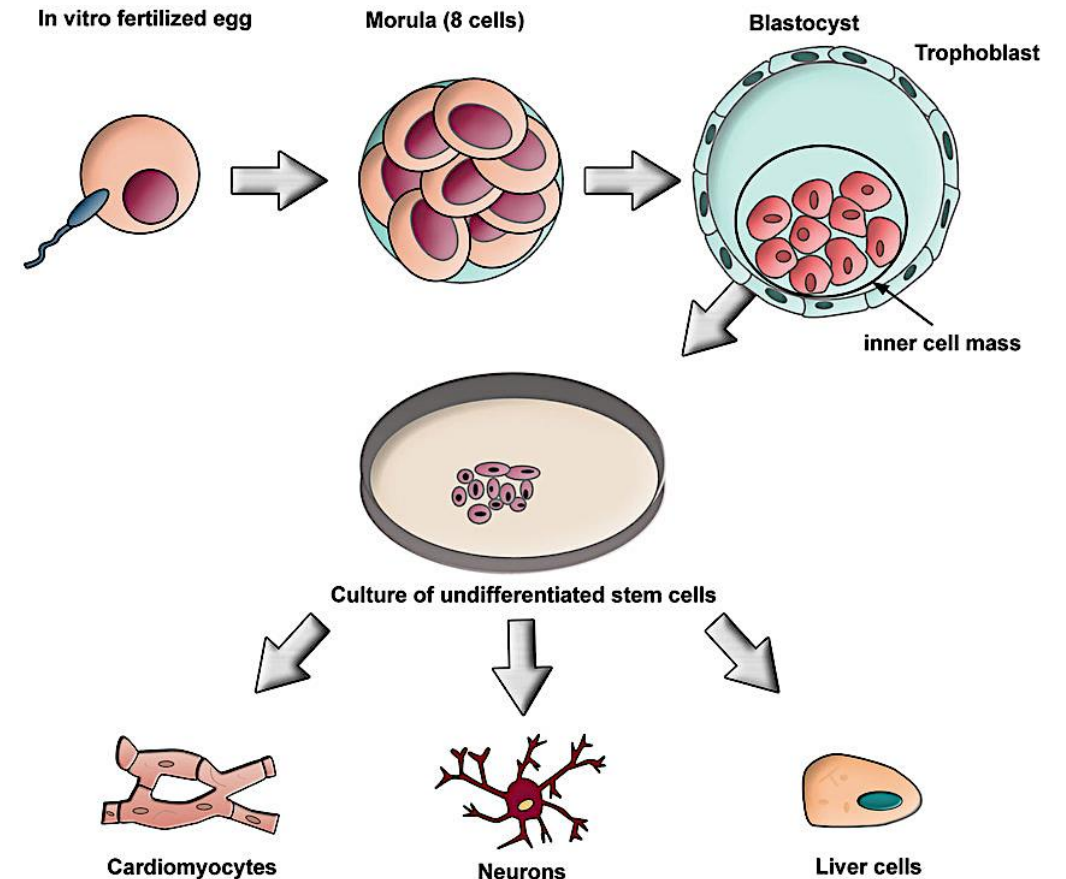
1. Sel Punca Embrio (ESCs – Embryonic Stem Cells)
2. Sel Punca Dewasa (Adult Stem Cells)
3. Sel Punca Perinatal (Plasenta, cairan amnion dan darah tali pusat)
4. Sel dewasa yang memiliki sifat seperti sel punca embrio (iPSCs - induced pluripotent stem cells)

Tipe Sel Punca Menurut Asalnya



Sel Punca Embrio (Embryonic stem cells (ESCs))

- Bersifat pluripotent berasal dari massa sel bagian dalam blastosit, pada fase awal embrio
- Fase blastosit terjadi 4-5 setelah pembuahan ovum oleh sperma, pada saat itu jumlah sel blastosit sekitar 50-150 sel
- Kontroversi, sebab diambil dari embrio manusia. Di banyak negara termasuk Indonesia dilarang untuk di gunakan

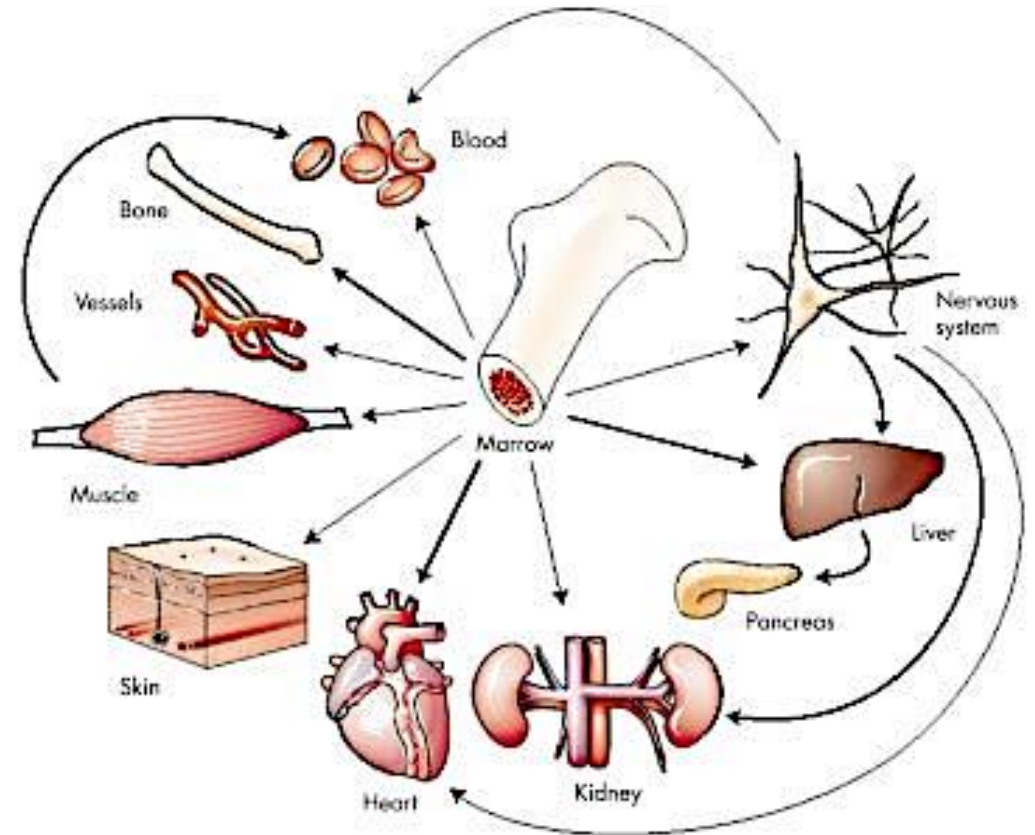




Tipe Sel Punca Menurut Asalnya

Sel Punca Dewasa (adult stem cells)

- Berasal dari berbagai jenis organ tubuh manusia terutama dari sumsum tulang, lemak dll
- Sel punca ini dalam kondisi nonaktif (quiescent) dalam waktu yang panjang, sampai mereka diaktifkan
- Dalam keadaan normal berfungsi sebagai sistem reparasi internal tubuh manusia untuk menggantikan sel-sel yang rusak dan aus karena pemakaian normal, trauma atau penyakit
- Sel punca dewasa yang paling banyak diteliti berasal dari sumsum tulang dan lemak

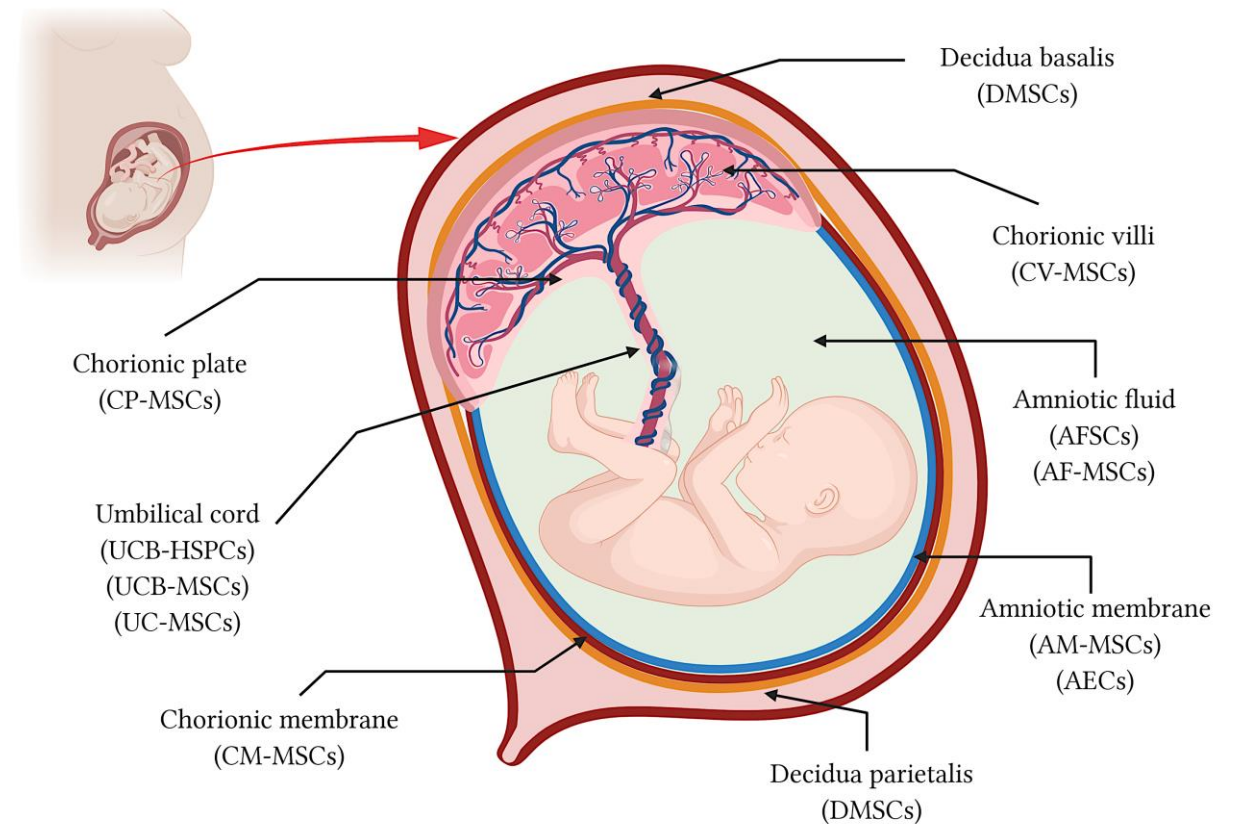




Tipe Sel Punca Menurut Asalnya

Sel Punca Perinatal

- Bisa di kelompokkan sebagai sel punca dewasa
- Berasal dari:
 - Plasenta
 - Cairan amnion
 - Darah tali pusar
- Sumber potensial sel punca, karena diambil dari jaringan yang terbuang

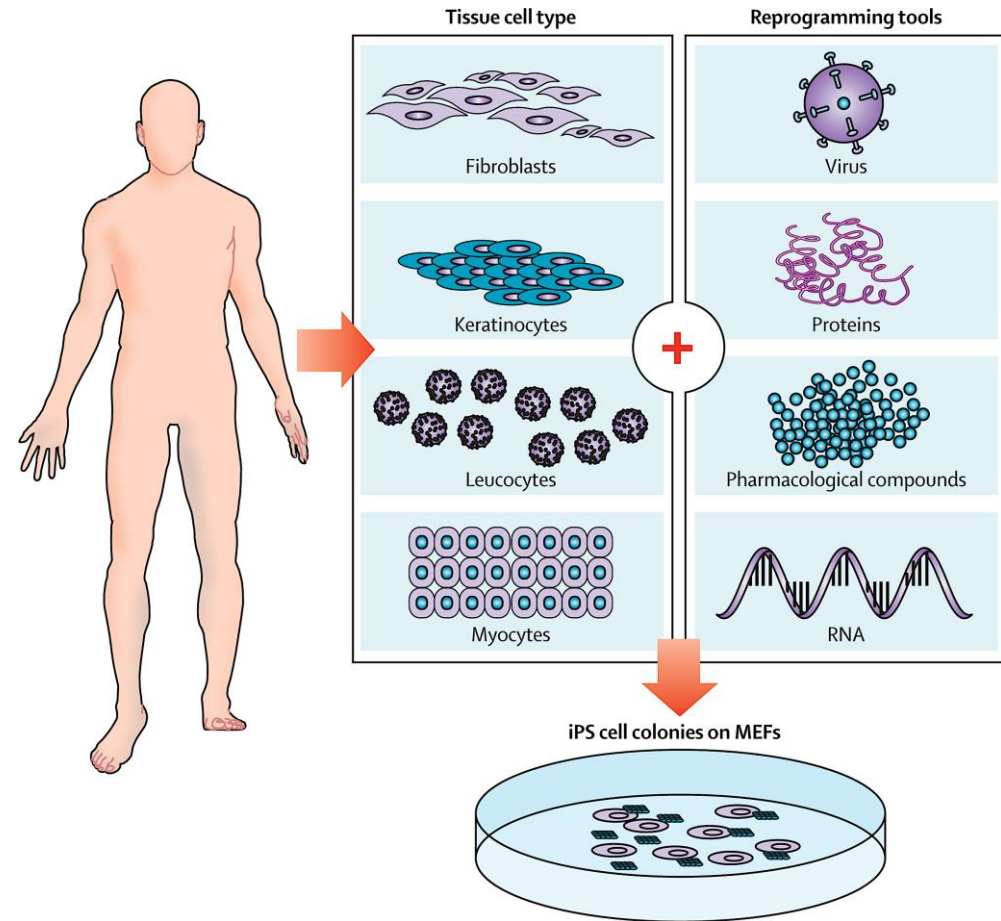




Tipe Sel Punca Menurut Asalnya

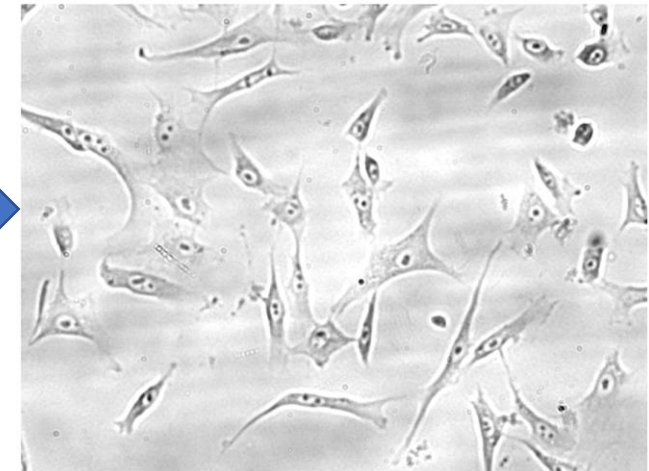
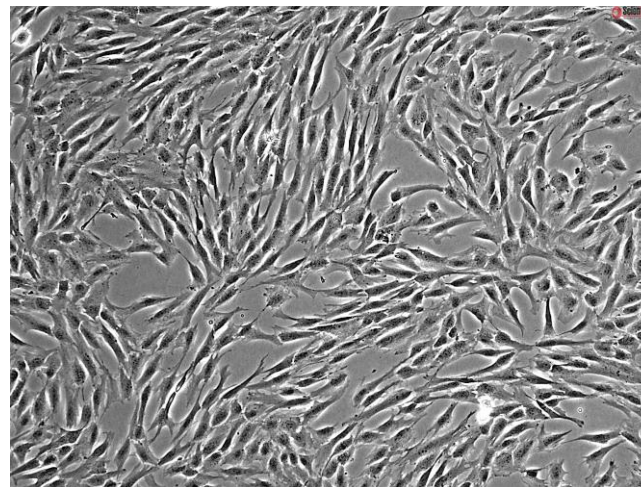
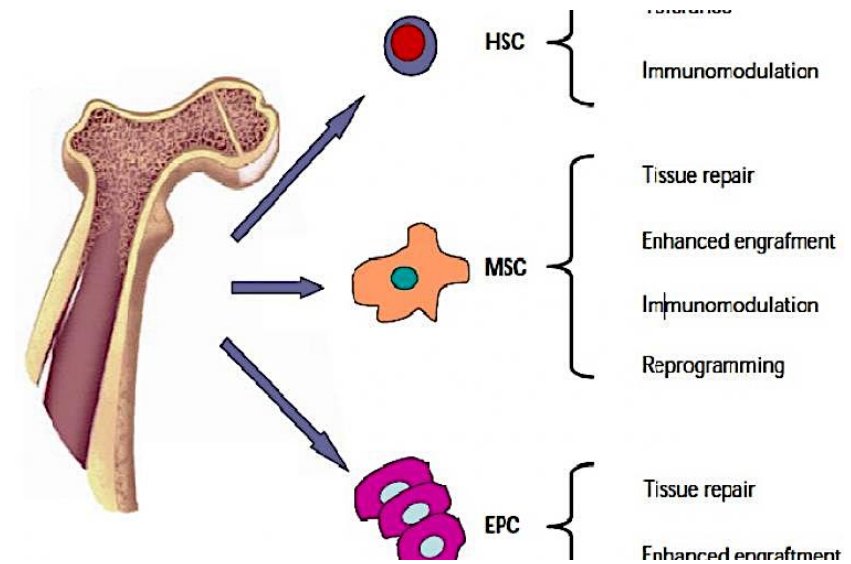
Sel dewasa yang memiliki sifat seperti sel punca embrio (iPSCs - induced pluripotent stem cells)

- Berasal dari sel dewasa yang di program kembali menjadi sel punca
- Memiliki sifat menyerupai sel punca embrio



Pembiakan Sel Punca

- Bertujuan memperbanyak jumlah sel punca menjadi puluhan juta sel
- Dilakukan pada laboratorium yang telah di registrasi oleh pemerintah
- Pembiakan dilakukan dalam dalam kondisi yang steril dengan metode yang terukur serta hasilnya harus di validasi

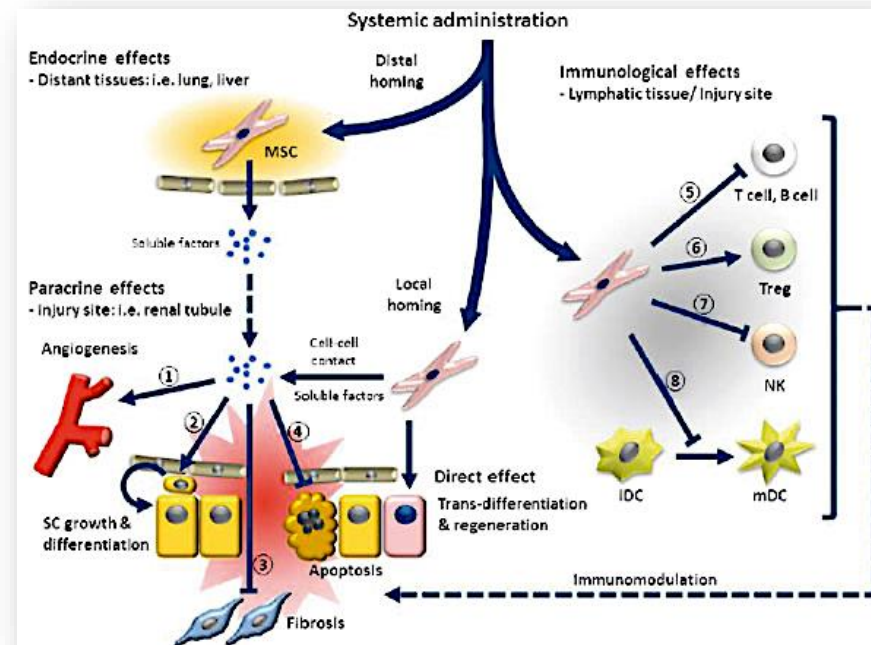
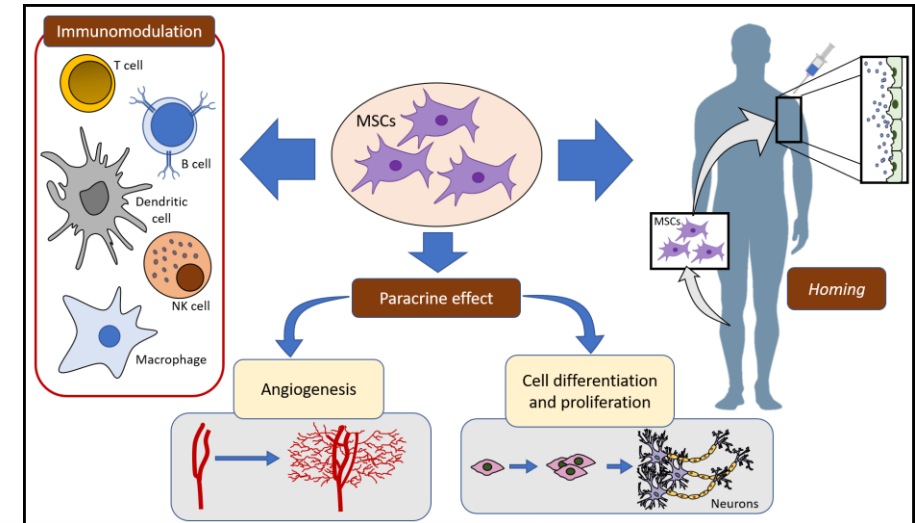


Mekanisme Kerja Sel Punca



Sel Punca memiliki 3 mekanisme kerja setelah di berikan ke pada penderita yang membutuhkan:

1. Memiliki kemampuan berubah (diferensiasi) menjadi sel pada target yang dituju
2. Memproduksi berbagai jenis protein untuk memfasilitasi penyembuhan pada berbagai penyakit
3. Melakukan modifikasi sistem kekebalan tubuh (immunomodulation)

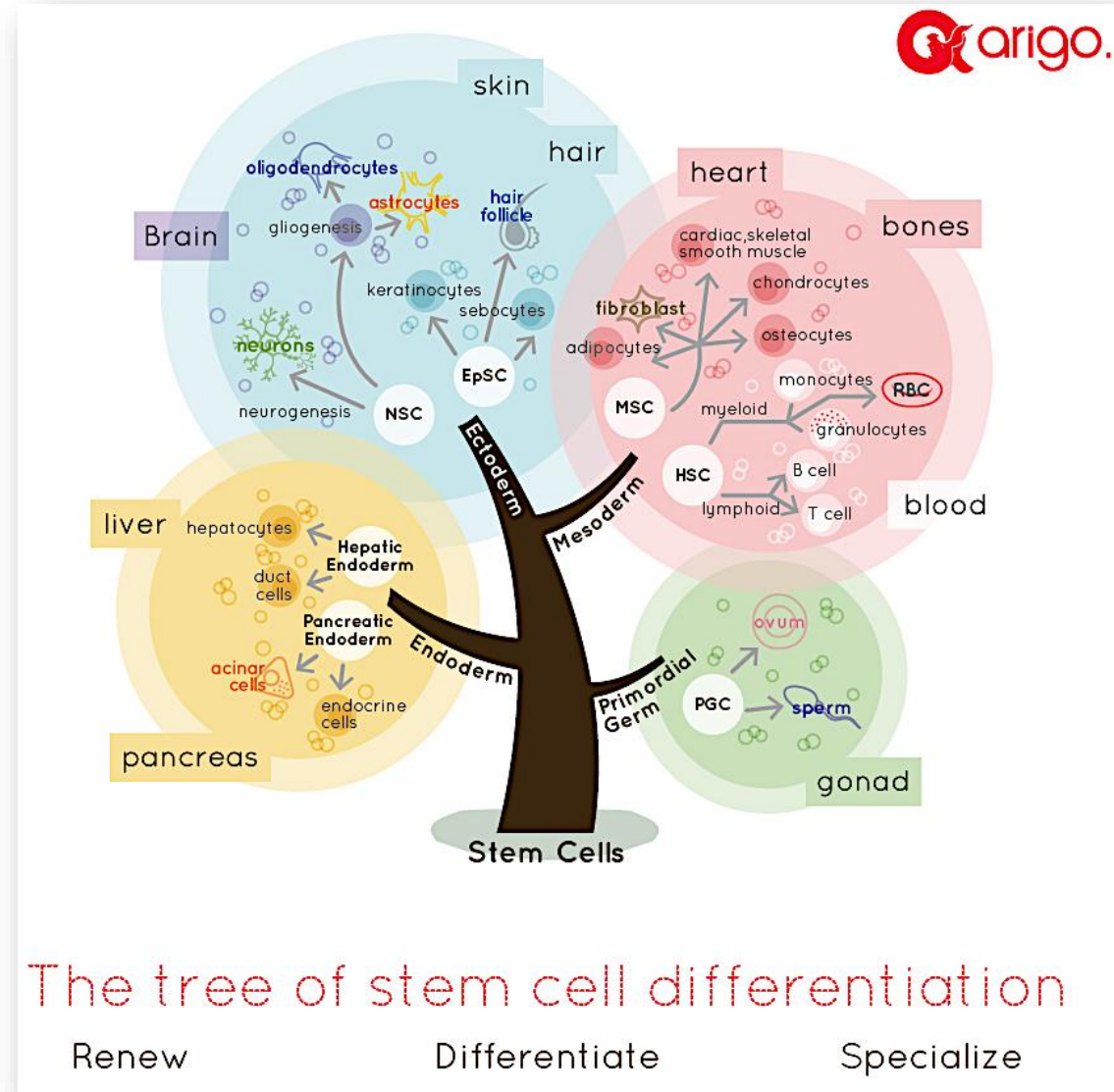


Mekanisme Kerja Sel Punca



Memiliki kemampuan berubah (diferensiasi) menjadi sel pada target yang dituju:

1. Penelitian membuktikan hanya 1% dari sel punca yang diberikan masih hidup dalam beberapa minggu
2. Untuk meningkatkan survival sel punca bisa dilakukan dengan pre adaptasi sebelum digunakan

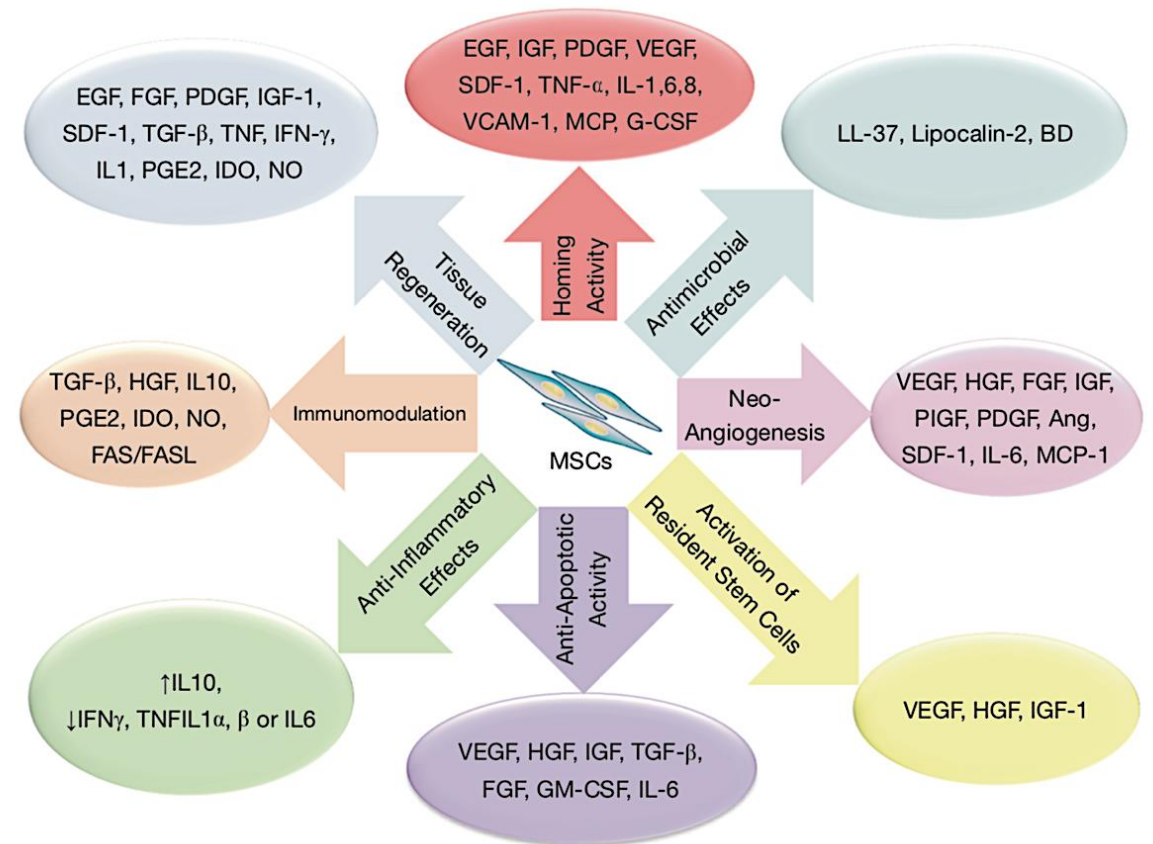




Mekanisme Kerja Sel Punca

Memproduksi berbagai jenis protein yang diambil dari cairan pembiakan sel punca untuk memfasilitasi penyembuhan (Efek parakrin) pada berbagai penyakit:

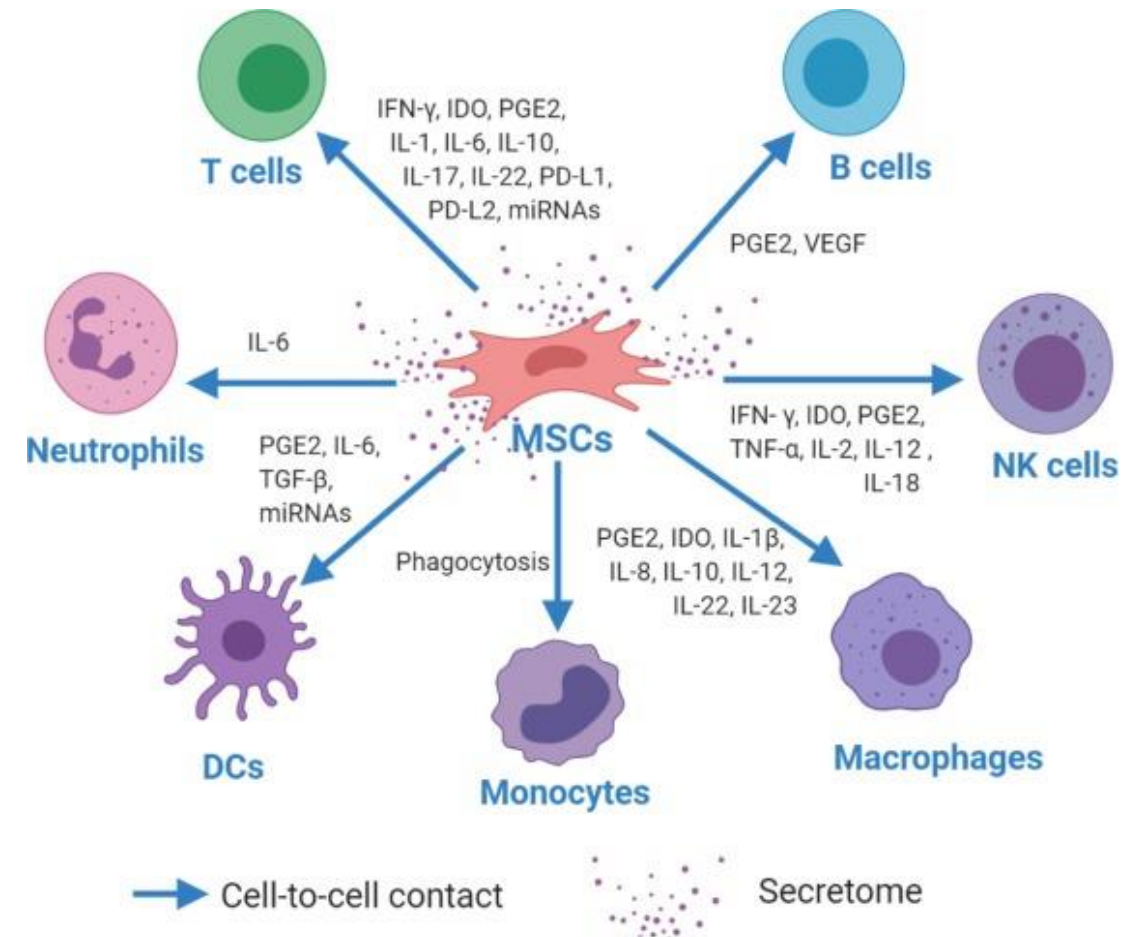
- Metabolit sel punca
- Scretome





Mekanisme Kerja Sel Punca

Melakukan modifikasi sistem kekebalan tubuh (immunomodulation), sehingga bisa digunakan untuk terapi beberapa penyakit karena gangguan system kekebalan tubuh





Penyembuhan Organ dan Jaringan

Definisi

Reparasi (Repair), Penyembuhan kerusakan pada organ dan jaringan dengan jaringan ikat (sikatrik), pada kondisi ini organ atau jaringan bisa terganggu tergantung dari besar dan luasnya jaringan ikat yang terbentuk

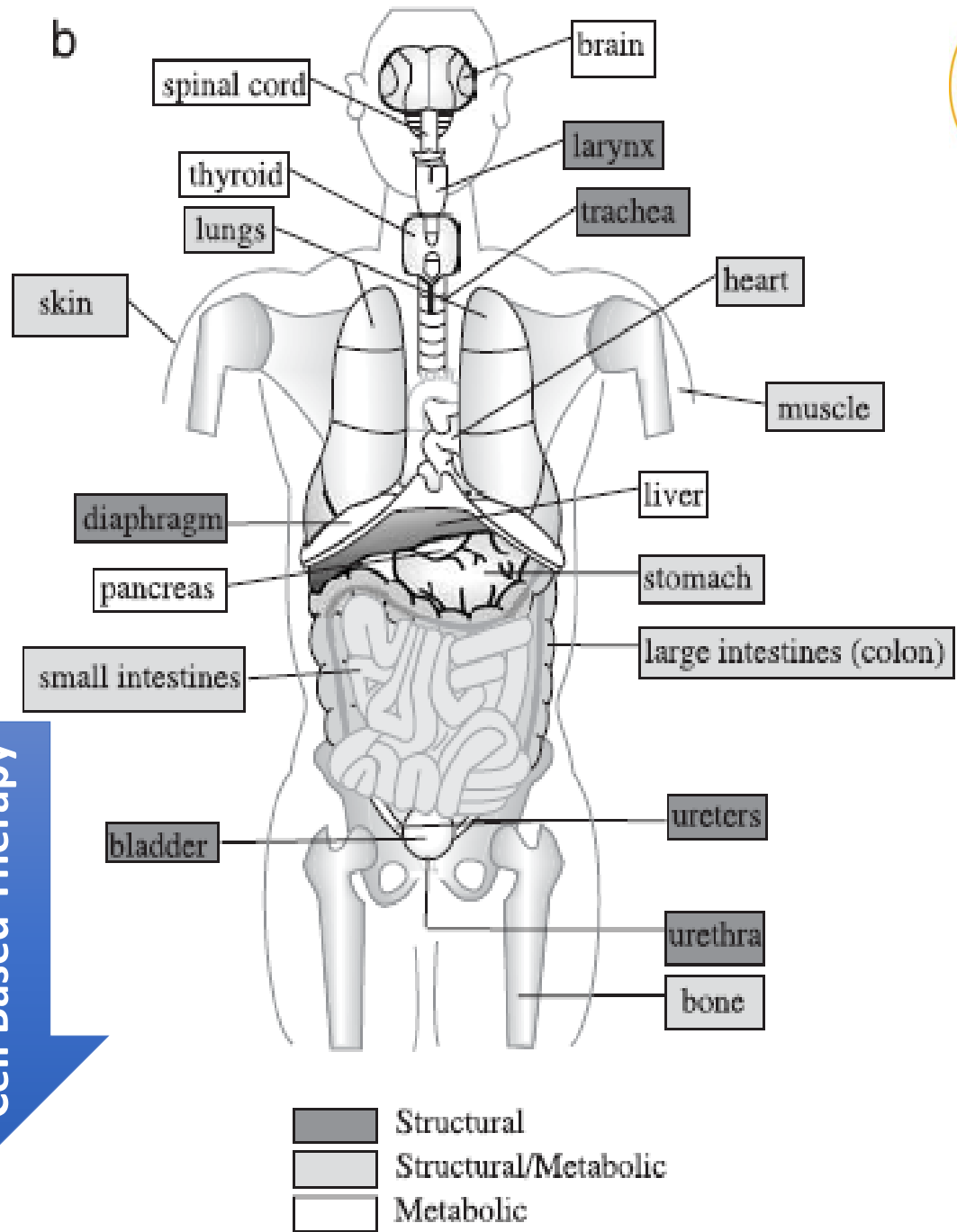
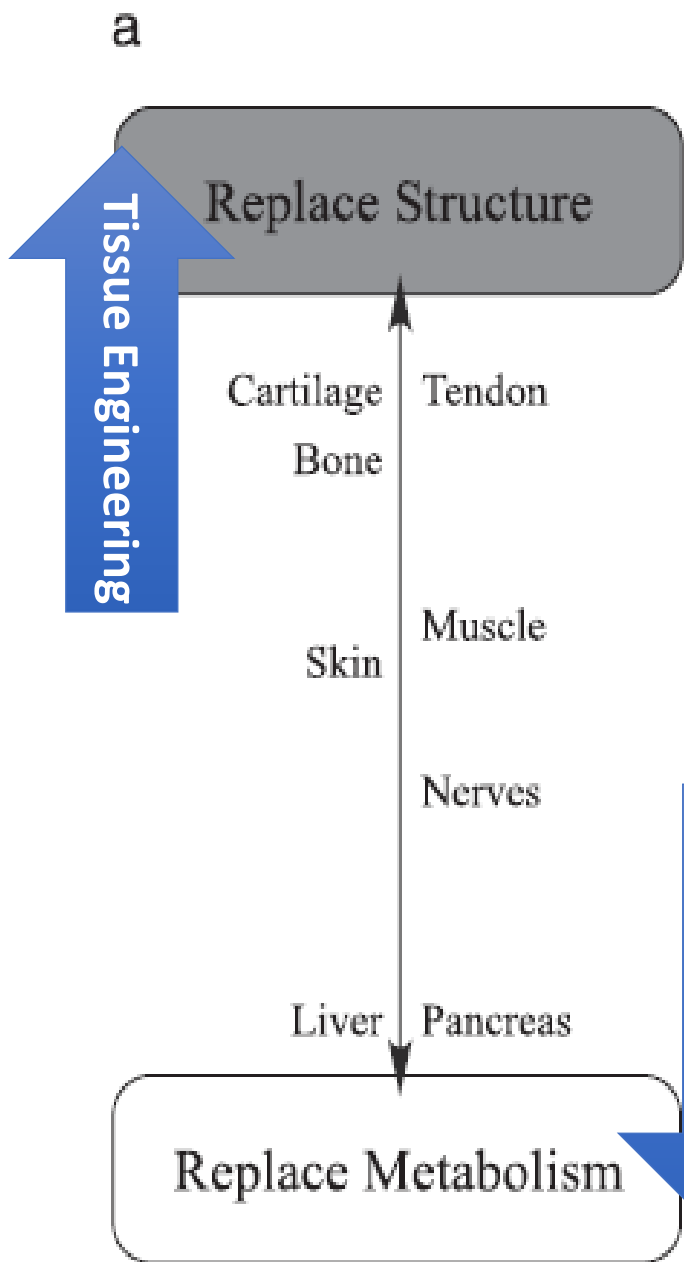
Regenerasi (Regeneration), penyembuhan jaringan dan organ yang rusak oleh sel seperti aslinya, sehingga fungsi organ dan jaringan normal kembali

Kedokteran Regeneratif - Regenerative Medicine

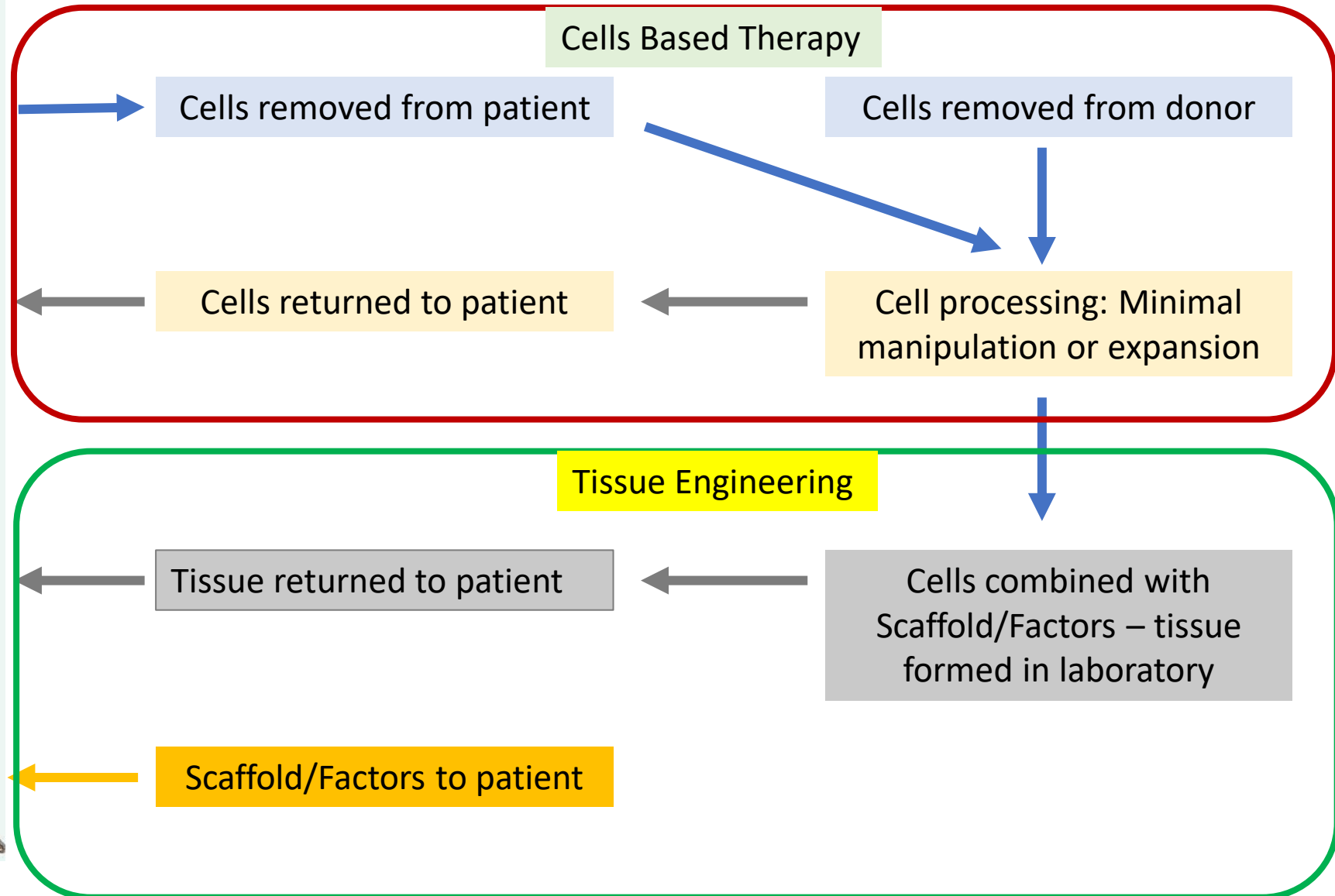
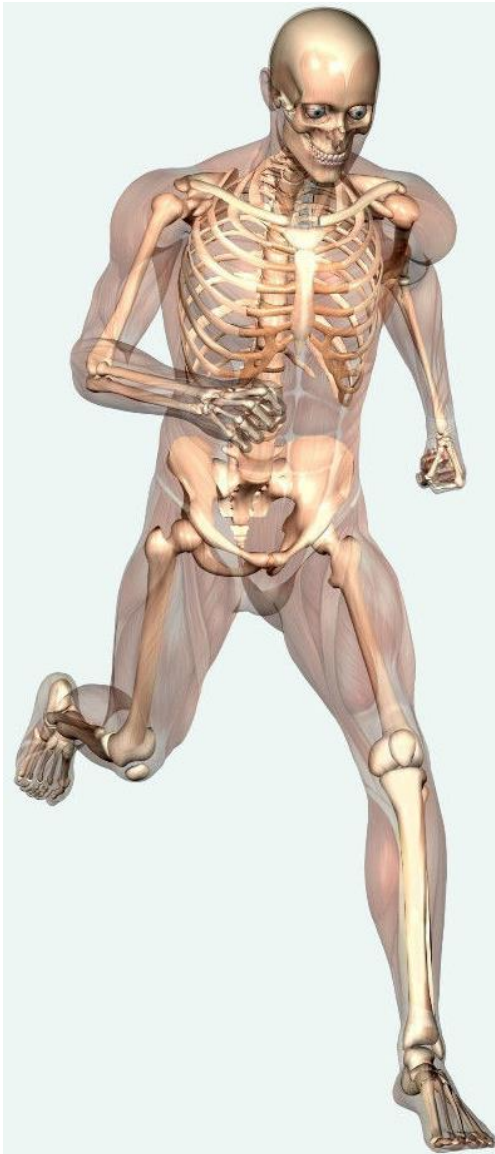
Regenerative medicine

Is the process of creating living, functional tissues to repair or replace tissue or organ function lost due to age, disease, damage, or congenital defects. This field holds the promise of regenerating damaged tissues and organs in the body by stimulating previously irreparable organs to heal themselves

(USA - National Institute of Health)



Regenerative Medicine – Tissue Engineering Approach



Terapi Sel Punca

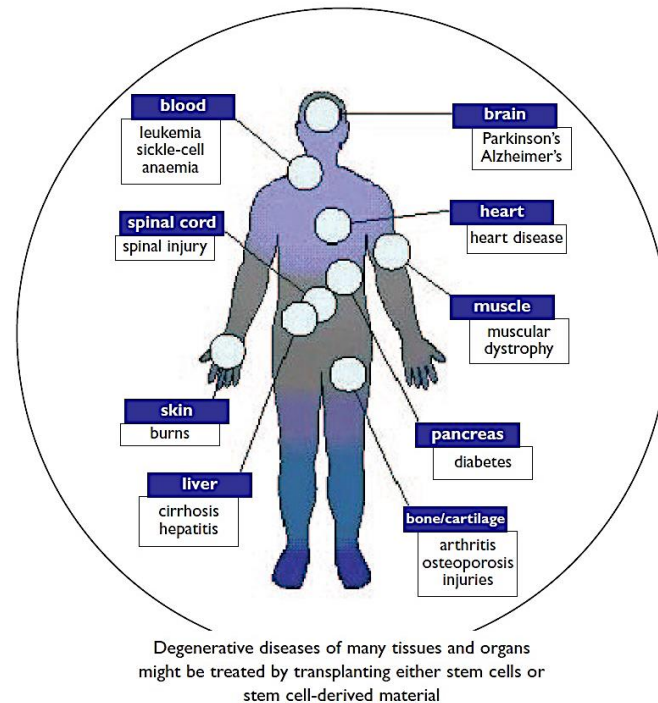


Cells Based Therapy

- Mengganti sel yang rusak atau hilang karena penyakit atau proses penuaan
- Memproduksi berbagai protein untuk menstimulasi atau memfasilitasi penyembuhan

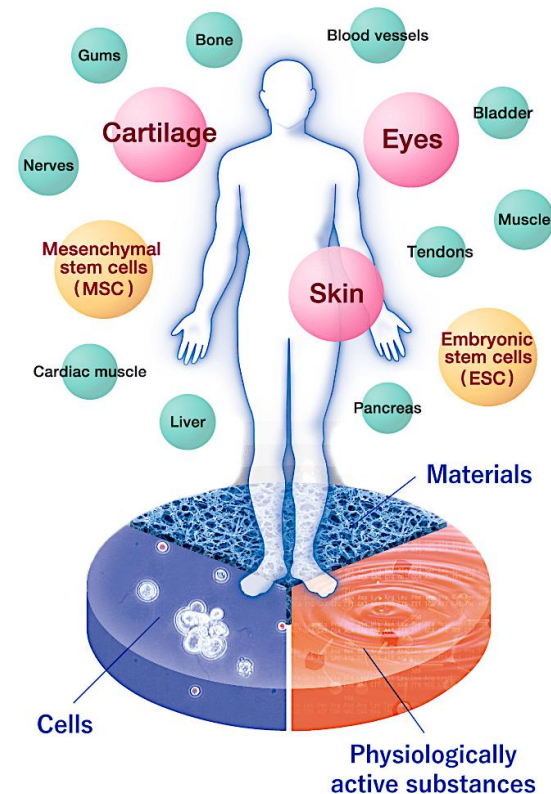
- ✓ DM
- ✓ Parkinson
- ✓ Stroke
- ✓ dll

Potential stem cell therapy applications



Rekayasa Jaringan (Tissue Engineering)

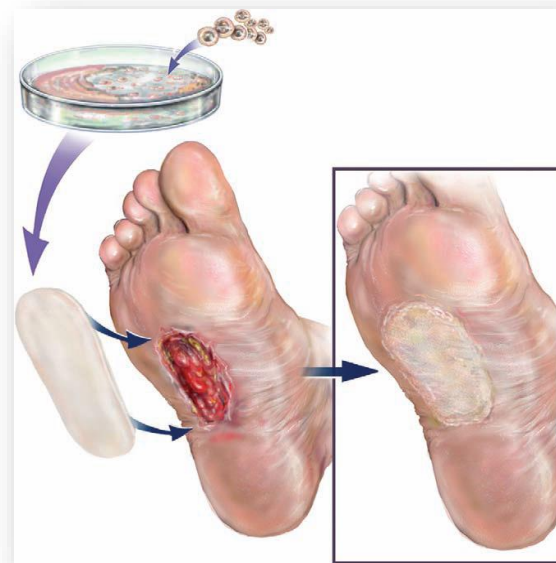
- Merupakan kombinasi antara sel punca, biomaterial dan protein untuk regenerasi kerusakan organ atau jaringan



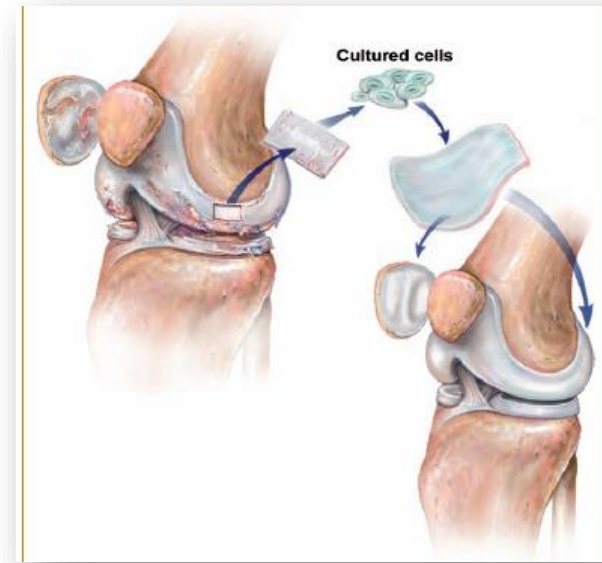
Two Dimensional Structure



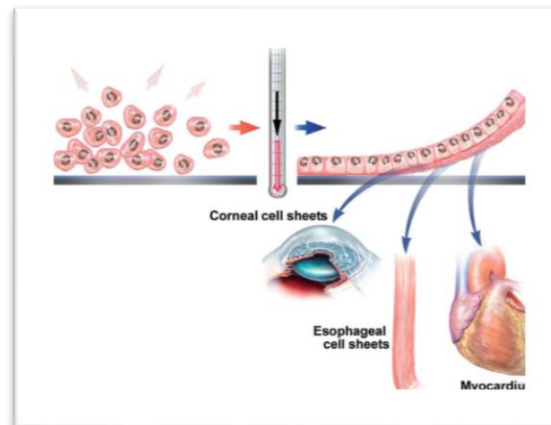
Dermagraft: Natural scaffold from foreskin



Apligraf: synthetic scaffold from polymer

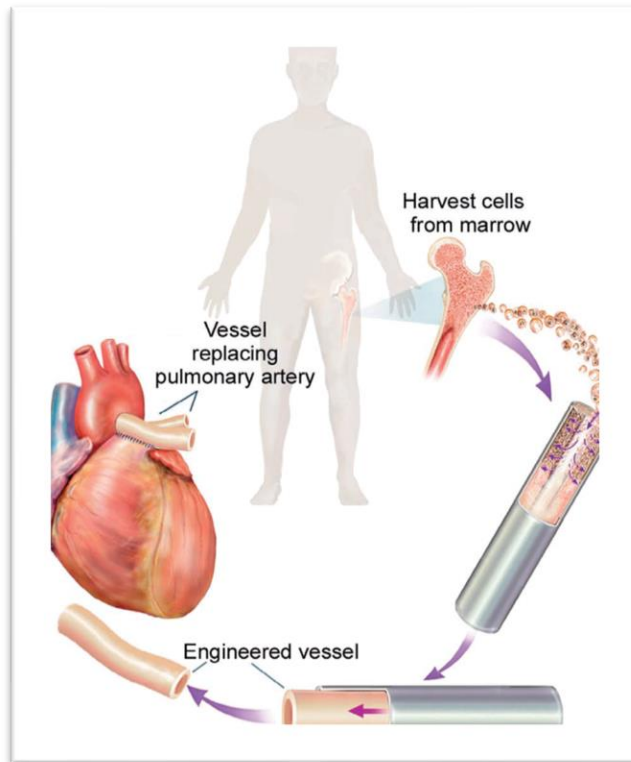


Carticel: composite autologous chondrocyte and polymer

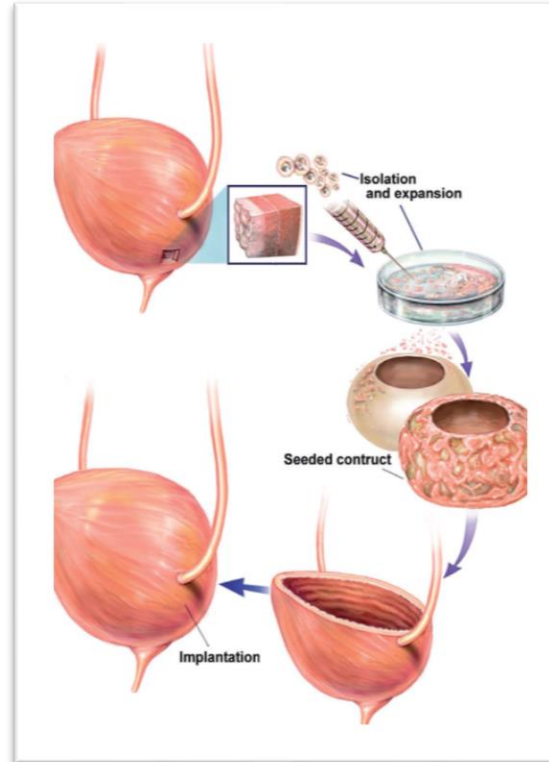


Cell sheets for cornea, esophageal and myocardium

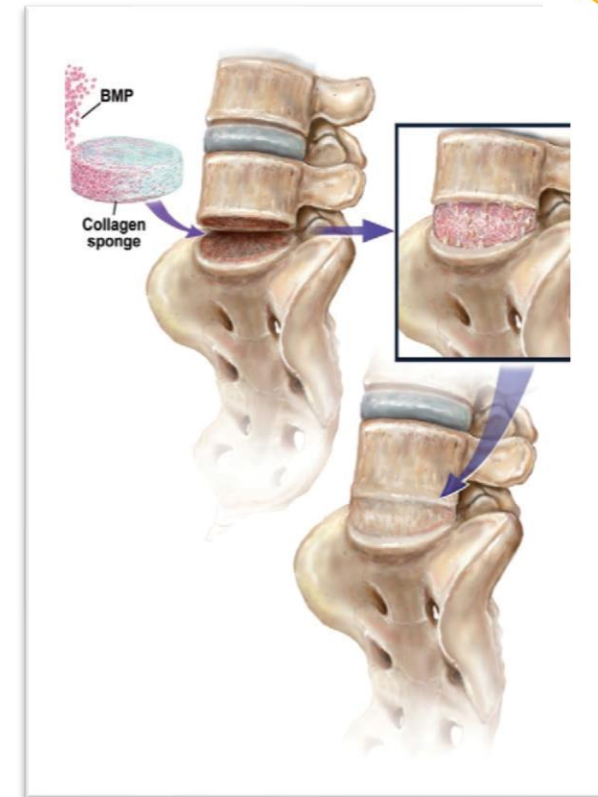
Three-dimensional Structure



Blood vessel engineering



Bladder engineering



Disc intervertebralis engineering

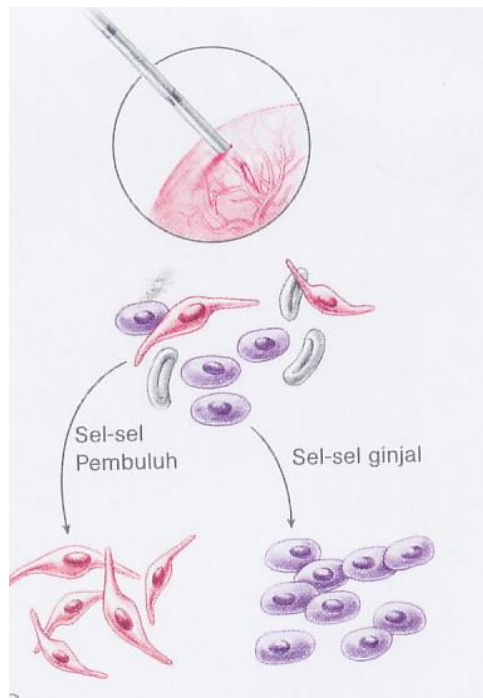
Russel AJ (2007). Moving into the clinic. In Lanza R. Principles of tissue engineering



Kidney Engineering

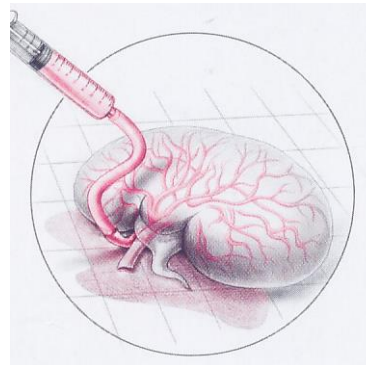
(Wake Forest Institute for Regenerative Medicine at Winston – Salem)

Step 1



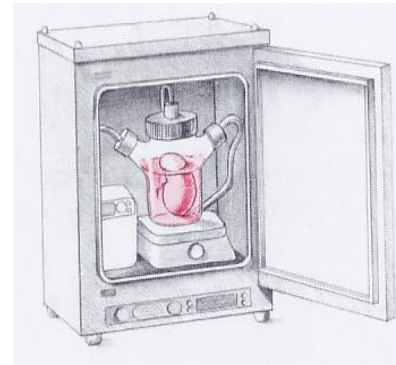
Take the cells from the small piece of kidney, culture of vascular and parenchymal cells

Step 2



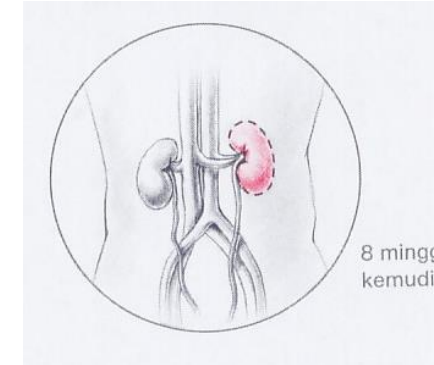
Washing of all cells from the donor by soft detergent, and leave of the kidney tissue

Step 3



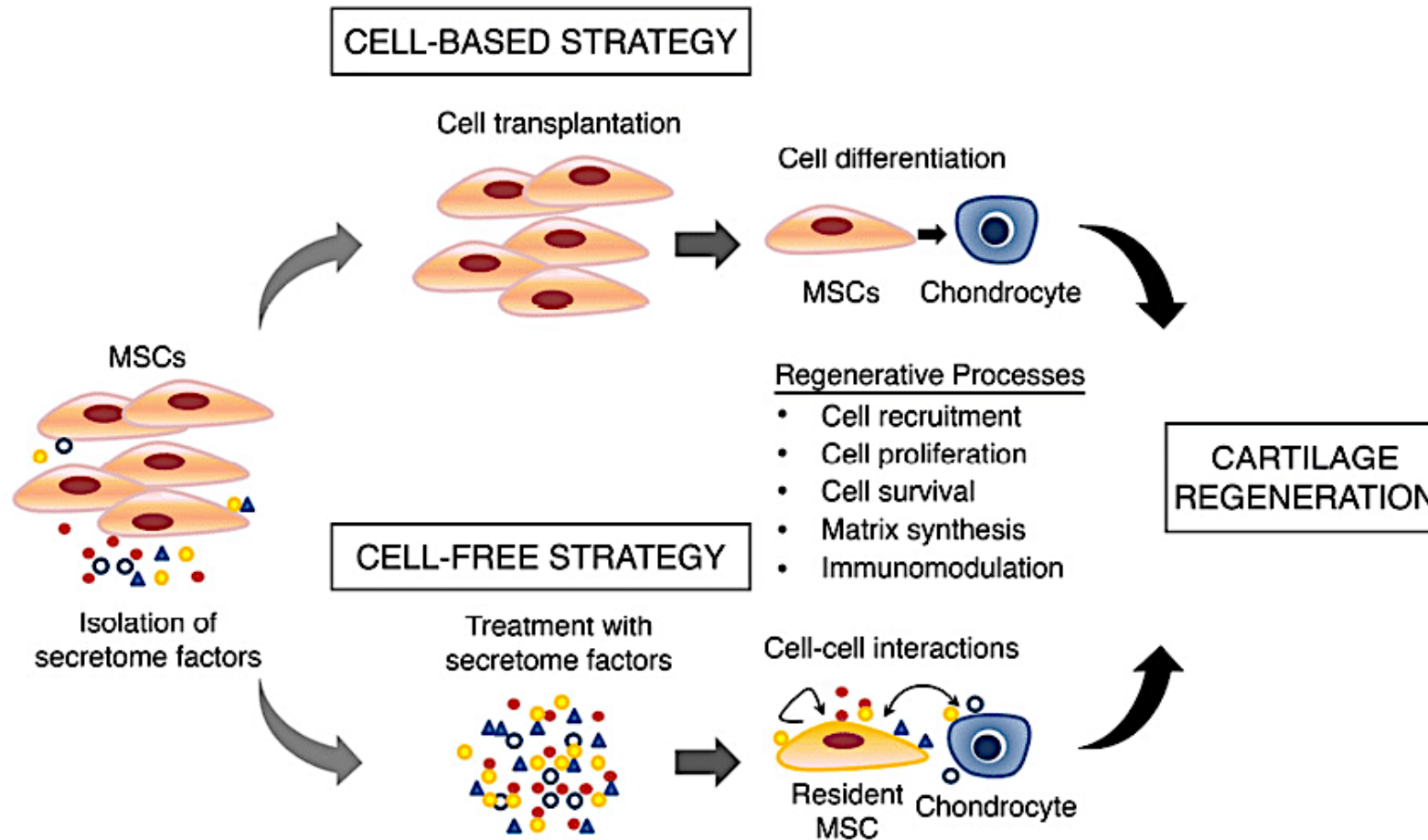
Seeding the cells to the kidney and put in bioreactor in 37°C

Step 4



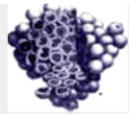
Implantation to the patient

Cell Free Therapy



Tanpa menggunakan sel punca, tetapi menggunakan protein yang dihasilkan sel punca (metabolit – sekretom)

MSCs Act as Trophic Mediators in Tissue Regeneration



STEM CELLS
TRANSLATIONAL MEDICINE®

PERSPECTIVES

Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name!

ARNOLD I. CAPLAN

Skeletal Research Center, Department of Biology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

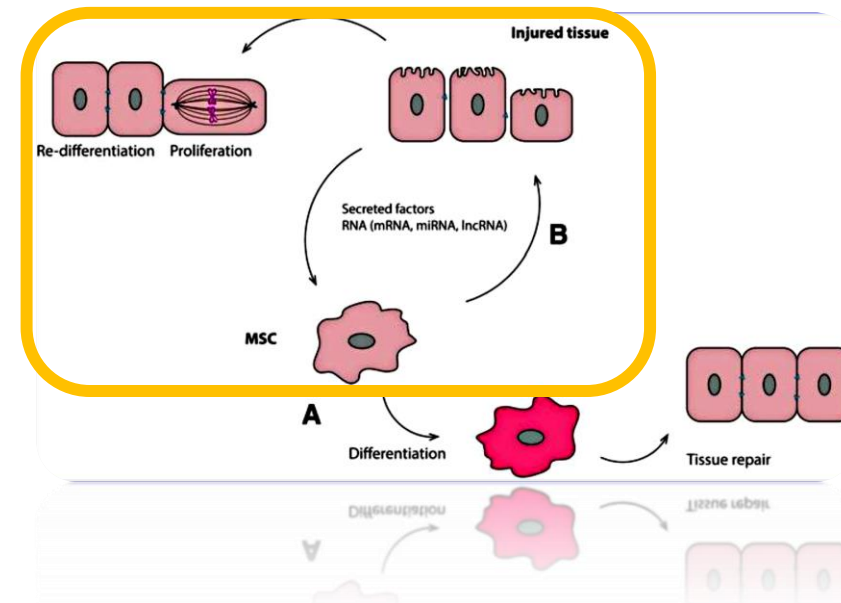
- Sel punca mempunyai kemampuan untuk migrasi ke daerah organ atau jaringan yang rusak akibat trauma atau penyakit, tetapi hanya sedikit sekali yang bisa bertahan hidup
- Kemampuan sel punca dalam penyembuhan sebagian besar melalui aksi protein (efek parakrin) yang dihasilkan (metabolit – secretome)
- Mesenchymal Stem Cells (MSCs) = **Medicinal Signalling Cells = Injury drug store** (Arnold I Caplan)

Yao Fu et al, 2017
Arnold I Caplan, 2018

Paracrine Factors Secreted by MSCs



Secreted factors	Proposed function
<ul style="list-style-type: none"> • Basic fibroblast growth factor (bFGF) • Granulocyte/macrophage colony stimulating factor (G/M-CSF) • Insulin-like growth factor (IGF)38,42 • Secreted frizzled-related protein-1 (SFRP1) • Secreted frizzled-related protein-2 (SFRP2)41 • Stanniocalcin-1 (STC-1) • Transforming growth factor b (TGF-b) 	Cell survival and proliferation
<ul style="list-style-type: none"> • Metalloproteinase-1 (MMP1) • Metalloproteinase-2 (MMP2) • Metalloproteinase-9 (MMP9) • Plasminogen activator (PA) • Tumor necrosis factor-a (TNF- a) 	Remodeling of extracellular matrix
<ul style="list-style-type: none"> • Angiopoietins (ANGs) • Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) • Transforming growth factor- b (TGF- b) • Vascular endothelial growth factor (VEGF) 	Angiogenesis
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatocyte growth factor (HGF) • Human leukocyte antigen-G5 (HLA-G5) • Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) • Inducible nitric oxide synthase (iNOS) • Interleukin-6 (IL-6) • Interleukin-10 (IL-10) • Leukemia inhibitory factor (LIF) • Prostaglandin E2 (PGE2) • Transforming growth factor- b (TGF- b) 	Immunomodulatory



Yao Fu et al, 2017



Terapi Sel Punca Yang Telah Disetujui FDA (USA)

*“Stem cell products are regulated by FDA, and, generally, all stem cell products require FDA approval. Currently, the only stem cell products that are FDA-approved for use in the United States consist of **blood-forming stem cells (also known as hematopoietic progenitor cells)** that are derived from umbilical cord blood. These products are approved for use in patients with disorders that affect the production of blood (i.e., the “hematopoietic” system) but they are not approved for other uses.”*

UNAPPROVED STEM CELL THERAPIES
CAN BE HARMFUL AND MAY BE
ILLEGAL AND UNPROVEN.

Terapi sel punca yang belum terbukti
bisa berbahaya dan juga illegal serta
tidak terbukti efektifitasnya



Tahapan Penelitian yang harus dilakukan untuk membuktikan efektifitas dan persetujuan dari regulator

Clinical Trial Phases of the FDA Approval Process

Early Phase 1

- Around 10-15 volunteers with the condition/disease
- Emphasizes effects on the body and how drug is processed



Phase 1

- Around 20-100 volunteers with the condition/disease
- Emphasizes safety
- Lasts several months



Phase 2

- 100's of volunteers with the condition/disease
- Emphasizes effectiveness and side effects
- Lasts several months to 2 years



Phase 3

- 300 to 3,000 volunteers with the condition/disease
- Emphasizes safety, efficacy, and adverse reactions
- Lasts 1 to 4 years



Phase 4 (after approval)

- Several 1000s of volunteers with the condition/disease
- Emphasizes safety and efficacy



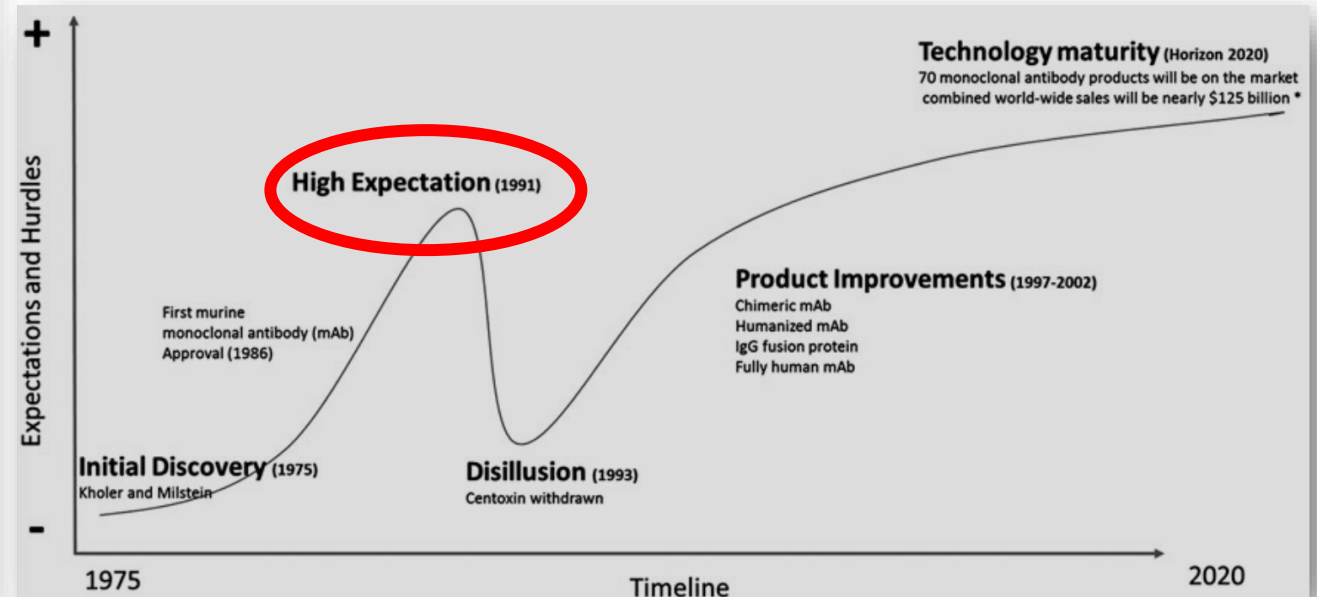
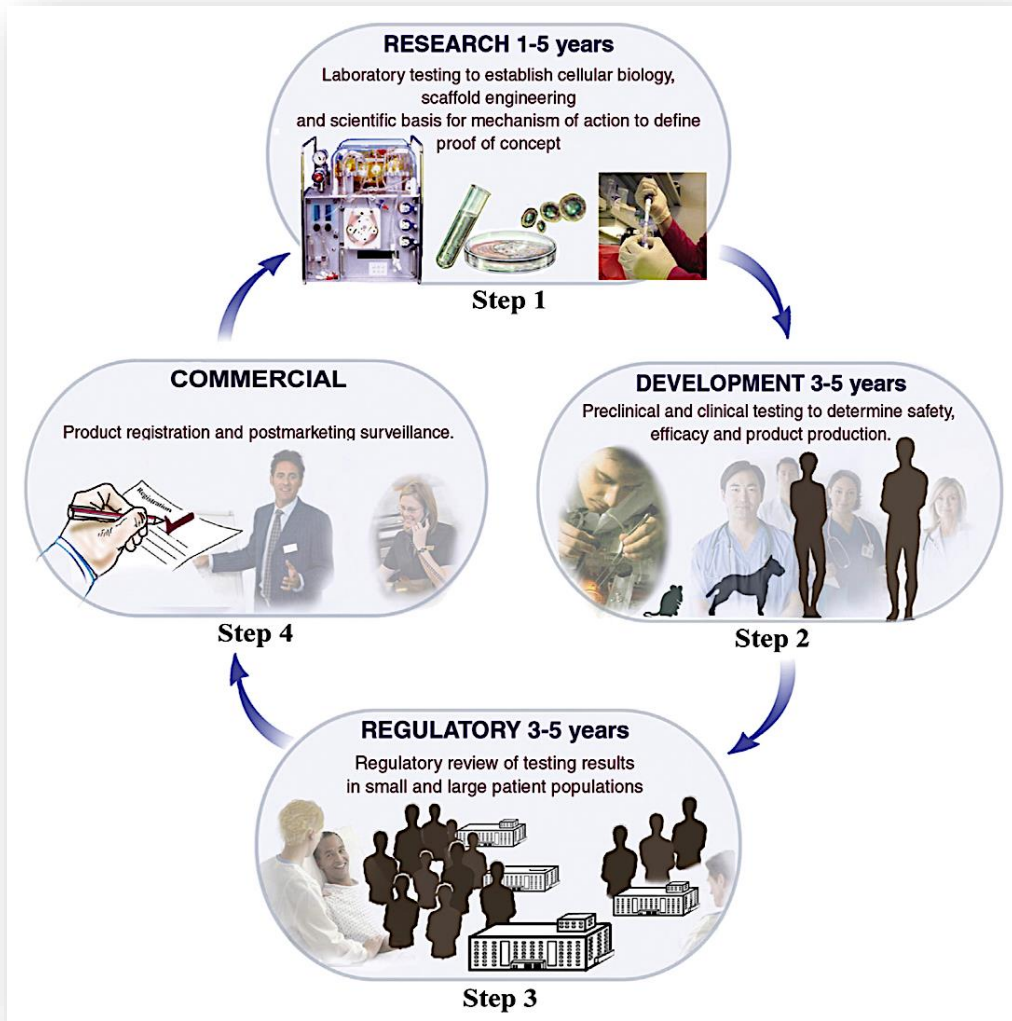


Kondisi Yang Harus Anda Pertimbangkan Pada Terapi Sel Punca

Banyak klinik yang menawarkan terapi sel punca tetapi tidak didukung oleh ilmu pengetahuan saat ini:

1. Dewasa ini sangat sedikit terapi stem cells yang terbukti aman dan efektif
 - a. Sel punca hematopoietik untuk terapi kanker darah
 - b. Beberapa penyakit pada tulang dan kulit menggunakan sel punca mesenkimal
2. Berhati-hati terhadap penawaran terapi sel punca tanpa adanya perizinan dan registrasi dari regulator
3. Testimoni dari pasien dan promosi bisa menyesatkan
4. Terapi sel punca yang belum terbukti bisa berbahaya, illegal dan tdk terbukti efektifitasnya
5. Penelitian bertujuan meminimalkan bahaya pada pasien serta meningkatkan efektifitas

Evolusi Terapi Baru



Emergence of the therapeutic monoclonal antibody industry (1975—horizon 2020) Vincent Ronfard et al, 2017

Russell JA et al. Moving into the Clinic. In Lanza R et al. Principles of Tissue Engineering, 2014



Kesimpulan

- Sel punca bisa berasal dari embrio dan jaringan dewasa
- Sel punca memiliki potensi dalam menyembuhkan beberapa penyakit
- Potensi penyembuhan harus dibuktikan dengan uji klinik
- Saat ini banyak klinik yang menawarkan terapi sel punca yang belum terbukti efektifitasnya