

Terapi sel punca pada penyakit Parkinson

Stem cells therapy for Parkinson's disease

Sili Putri Adisti*, Subagya**, Samekto Wibowo**

*KSM Saraf, RSUD Wonosari Gunungkidul, Yogyakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
stem cell,
cell therapy,
Parkinson's Disease

Stem cells therapy is one of exciting potential for Parkinson's disease (PD) treatment because of the superiority for replacing dopamine (DA) neurons degeneration in substantia nigra of middle brain, which causes the motor symptoms and non-motor symptoms of PD. The purpose of this article is to review various theories and current studies about stem cell therapy for PD. The development of stem cells therapy for PD is quite slow because it has problems related to patient selection, safety, and ethical concerns. So far, there have been no stem cell research for PD publications for phase IV clinical trials according to United States Food and Drug Administration (FDA). Current researches have only reached phase I-III clinical trials, which some studies are still in the research process and not published yet. At present, stem cell researchers are still looking for the best method for transplanting stem cells in PD patients. Optimization of stem cell therapy for PD can be done by: 1) choosing the right donor stem cells, 2) inducing and selecting DA neurons appropriately, 3) conducting valid preclinical research, 4) optimizing the host brain environment. Further studies are needed to answer some crucial questions about the different issues in stem cell therapy. Accordingly, stem cell based therapy for PD also needs more evaluation in both basic and clinical study areas.

ABSTRAK

Kata Kunci:
sel punca,
terapi sel,
penyakit Parkinson

Terapi sel punca merupakan salah satu terapi potensial untuk penyakit Parkinson dikarenakan keunggulannya dalam menggantikan degenerasi neuron dopamin (DA) di substantia nigra otak tengah yang menyebabkan munculnya gejala motorik dan non-motorik dari penyakit Parkinson. Tujuan penulisan ini adalah untuk mengkaji pustaka berbagai teori dan penelitian terkini tentang terapi sel punca pada penyakit Parkinson. Pengembangan terapi sel punca untuk penyakit Parkinson cukup terkendala berkaitan dengan masalah pemilihan pasien, keamanan, dan etika. Sejauh ini, belum ada publikasi tentang penelitian sel punca pada penyakit Parkinson yang mencapai tahap IV menurut uji klinis Food and Drug Administration (FDA), Amerika Serikat. Penelitian saat ini baru mencapai tahap I-III, walaupun beberapa penelitian masih dalam berjalan dan belum dipublikasikan. Saat ini, para peneliti sel punca masih mencari metode terbaik untuk transplantasi sel punca pada pasien penyakit Parkinson. Optimalisasi terapi sel punca pada penyakit Parkinson dapat dilakukan dengan: 1) memilih donor sel punca yang tepat, 2) menginduksi dan memilih neuron DA secara tepat, 3) melakukan uji preklinis yang valid, serta 4) optimalisasi lingkungan otak penerima. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjawab beberapa pertanyaan penting terkait berbagai masalah dalam terapi sel punca. Karenanya, terapi berbasis sel punca pada penyakit Parkinson juga membutuhkan evaluasi yang lebih terintegrasi baik pada penelitian dasar maupun klinis.

Correspondence:
adisti.akbar@gmail.com

PENDAHULUAN

Sel punca merupakan sel yang memiliki keunggulan berupa kemampuan memperbanyak diri (proliferasi) dan berubah menjadi jenis sel yang lebih spesifik (diferensiasi). Sifat tersebut tentu sangat bermanfaat bagi

terapi pasien-pasien dengan berbagai kondisi patologis dan trauma. Dalam hal terapi penggantian sel, sel punca memiliki keunggulan dapat mengganti sel yang hilang atau rusak, sekaligus mengubah perilaku sel lain di sekitarnya.¹

Salah satu pengembangan terapi sel punca yang terus diteliti adalah terapi untuk penyakit-penyakit neurodegeneratif yang dikarakterisasi dengan hilangnya sel-sel saraf secara progresif pada otak dan medula spinalis, yang terjadi secara sporadis maupun familial. Hipotesis patofisiologi penyakit neurodegeneratif disebabkan oleh pembentukan formasi protein atipikal yang memicu kematian sel.² Terapi saat ini untuk kondisi neurodegeneratif kebanyakan hanya berfokus pada penurunan gejala, sehingga diperlukan pengembangan terapi intervensi untuk menghentikan progresivitas penyakit sesuai dengan patofisiologinya dan mengganti sel-sel yang hilang.³

Penyakit Parkinson merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang berkontribusi terhadap angka morbiditas yang tinggi serta kualitas hidup pasien yang buruk.⁴ Penyakit ini menyerang 1-2% populasi di atas 60 tahun dan 3-5% populasi di atas 85 tahun.⁵ Saat ini terapi pengganti dopamin terus dikembangkan dan merupakan standar bagi penatalaksanaan penyakit Parkinson.⁶ Selain itu operasi stereotaktik, seperti *deep brain stimulation* (DBS) dan termokoagulasi, saat ini cukup menjanjikan bagi penatalaksanaan penyakit Parkinson.^{7,8} Sayangnya, walaupun gejala penyakit Parkinson dapat diatasi, tetapi progresivitas penyakit Parkinson tidak dapat dihentikan dengan obat pengganti dopamin atau DBS. Hal ini menyebabkan pasien dapat mengalami eksaserbasi gejala Parkinson kapan saja.⁹

Patologi penyebab utama progresivitas penyakit Parkinson adalah degenerasi dari sel-sel saraf dopaminergik di sistem nigrostriatal, hingga mencapai 60-80%.⁹ Berdasarkan patofisiologi tersebut, intervensi transplantasi sel punca merupakan terapi yang tepat untuk penyakit Parkinson. Penelitian sel punca untuk terapi penyakit Parkinson pada manusia telah dilakukan, tetapi publikasinya hanya terbatas sampai dengan fase pertama uji klinis. Penelitian masih terus berjalan sampai saat ini untuk mengevaluasi secara kritis metode terbaik untuk terapi sel punca pada penyakit Parkinson.⁴ Atas dasar hal tersebut, penulis mencoba menelaah berbagai teori dan penelitian terkini tentang terapi sel punca pada penyakit Parkinson.

PEMBAHASAN

Sejarah transplantasi sel untuk penyakit Parkinson dimulai dari penggunaan *fetal nigral cells* yang memberi terobosan efek yang bagus bagi pasien dengan adanya perbaikan gejala motorik sampai dengan hilangnya efek samping diskinesia akibat levodopa. Akan tetapi, prosedur ini terkendala persoalan etika karena sel diperoleh dari fetus yang diabortasi, serta terdapat kendala reaksi imunologi. Walaupun demikian, hal ini membuktikan bahwa terapi sel sebenarnya sangat efektif bagi perbaikan penyakit Parkinson.^{10,11}

Terapi sel punca merupakan terapi sel yang sumber selnya diyakini bisa menggantikan sel dopaminergik yang mati pada penyakit Parkinson. Sel punca mempunyai kemampuan untuk terus-menerus membelah, bereplikasi dan berdiferensiasi sesuai dengan garis keturunan beberapa sel. Keunggulan yang didapatkan dengan menggunakan sel ini adalah ketersediaan sel. Sel punca dapat dipanen dari berbagai tipe jaringan yang berbeda yang dihasilkan dari sel-sel yang berdiferensiasi.¹² Beberapa peneliti telah mengembangkan prekursor neuron dopaminergik manusia yang berasal dari berbagai sumber sel punca, antara lain: sel punca embrionik, sel punca pluripoten hasil induksi, sel punca saraf yang diperoleh dari janin atau manusia dewasa, dan sel punca mesenkimal.¹³ Pada penelitian dengan menggunakan hewan coba tikus, transplantasi sel punca neural memberikan perbaikan signifikan pada gejala motorik, sekaligus fungsi kognitif.¹⁴

Sel punca embrionik/ *embryonic stem cells* (ESC)

ESC merupakan sumber sel punca *pluripotent* alami yang diperoleh dari massa sel *blastocyst* dan didapatkan sekitar satu minggu setelah pembuahan embrio. ESC diyakini sebagai sumber terbaik untuk terapi penggantian sel.¹³

Baru-baru ini terdapat turunan dari ESC yang disebut dengan *parthenogenetic embryonic stem cells* (phESC). phESC diperoleh melalui aktivasi kimia atau elektrik dari oosit yang tidak dibuahi. Namun, kelemahan dari sel ini adalah penggunaan klinis yang kurang akurat dikarenakan terpengaruhnya perkembangan siklus sel dan diferensiasi sel.¹³

Meskipun ESC dianggap sebagai sumber paling optimal pada penggunaan klinis, tetapi terdapat beberapa masalah yang masih menjadi kendala. Masalah-masalah tersebut di antaranya, masalah etik karena diperlukan embrio sebagai sumber sel, probabilitas pembentukan tumor, ketidakstabilan fenotipik, dan risiko penolakan *host*.¹³

Sel punca pluripoten hasil induksi/ *induced pluripotent stem cells* (iPSC)

iPSC adalah sel yang telah diprogram ulang dari sel somatik dewasa untuk menjadi sel yang memiliki potensi *pluripotent*. iPSC memiliki kesamaan dengan ESC, di antaranya terdapat penanda *pluripotency*, morfologi sel, perubahan epigenetik, kemampuan berdiferensiasi menjadi semua sel di tiga lapisan asal (ektoderm, mesoderm, endoderm) dengan membentuk karakter teratoma, dan membuat *chimera* yang layak.¹³

Meskipun menjanjikan, iPSC memiliki tantangan dalam penggunaan klinis skala besar, yaitu kesulitan dalam menstabilkan memori epigenetik dari jaringan *autologous*, ketidakstabilan genom, risiko pembentukan

teratoma, dan masalah protokol penggunaan vektor virus untuk memprogram ulang sel.¹³

Alternatif penggunaan iPSC difokuskan pada konversi langsung dari fibroblast ke sel punca saraf/*induced neural stem cells* (iNSC) atau ke *induced dopaminergik neuron* (iDA) yang dapat menawarkan terobosan baru untuk transplantasi penyakit Parkinson.¹³

Sel punca saraf/ *neural stem cells* (NSC)

NSC adalah sel punca *multipotent* dengan kemampuan terbatas untuk berdiferensiasi ke sel-sel ektodermal, seperti neuron dan glia. NSC dapat dipanen dari janin, neonatus dan manusia dewasa, atau melalui diferensiasi sel punca *pluripotent* yang diarahkan.¹³

NSC dapat menghasilkan berbagai faktor neurotropik dan dapat bermigrasi secara luas, sehingga banyak peneliti mulai menyelidiki kegunaan NSC sebagai sarana pengiriman neurotrofin yang potensial.¹⁵

Sel punca mesenkimal/ *mesenchymal stem cells* (MSC)

MSC adalah sel punca multipoten yang dapat ditemukan di berbagai jaringan dewasa, termasuk sumsum tulang, jaringan adiposa, plasenta, dan pulpa gigi. MSC merupakan terobosan baru yang memberi harapan bagi kedokteran *regenerative* karena ketersediaan yang cukup banyak dari tubuh penerima sendiri, serta potensi proliferasi yang luas. MSC merupakan sel-sel stromal yang menunjukkan potensi diferensiasi *multilineage* ke sel-sel yang berasal dari mesoderm. Namun, beberapa penelitian menyebutkan sel ini juga mengandung potensi transdiferensiasi ke *lineage* saraf yang berasal dari ektodermal.¹³

Sel-sel progenitor saraf yang berasal dari MSC plasenta terbukti mampu berdiferensiasi menjadi neuron dopaminergik. Lebih lanjut, pada tikus model penyakit Parkinson sel-sel ini mampu menurunkan defisit neurologis motorik yang dibuktikan dengan penurunan perilaku rotasi asimetris.¹⁶ Selain itu, MSC memiliki kemampuan untuk meningkatkan perlindungan dan perbaikan dengan mensekresikan sejumlah faktor neurotropik, pertumbuhan (neurogenik), sinaptogenik, dan sitokin (termasuk VEGF, BDNF, HGF, IGF-1, TGF- β , β -NGF, FGF2, dan GDNF).^{4,13} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MSC protein pro dan antiapoptosis.^{17,18}

Di sisi lain, telah dilakukan penyuntikan sistemik MSC pada hewan yang cedera secara intratekal, dan MSC menunjukkan kemampuan migrasi ke daerah yang rusak di mana kemudian meningkatkan proses perbaikan. Terakhir, keuntungan terbesar dari penggunaan MSC adalah terhindarnya reaksi penolakan imunologis dikarenakan sel bersumber dari *autologous* dan tidak adanya pertentangan etis.¹³

Terlepas dari keunggulan-keunggulan tersebut, penggunaan MSC dalam uji klinis masih terbatas dikarenakan kesulitan dalam memperoleh populasi homogen karena MSC diisolasi dari beragam jaringan. Selain itu, belum terdapatnya verifikasi tentang kemampuan MSC untuk berintegrasi ke dalam sirkuit neural *host* dan membentuk koneksi sinaptik. Walaupun, beberapa uji klinis menggunakan isolasi MSC dari sumsum tulang atau jaringan adiposa telah disetujui.¹³

Uji preklinik sel punca pada model hewan coba penyakit Parkinson

Banyak peneliti berlomba untuk melakukan penelitian sel punca demi memperoleh metode terbaik untuk penyakit Parkinson. Sebelum uji klinis dilakukan pada manusia, tentunya penelitian preklinik harus dilakukan untuk melihat keamanan dan efikasi terapi sel punca pada penyakit Parkinson. Berbagai uji preklinik menggunakan tikus, sel donor yang digunakan berasal sel punca embrionik, mesenkimal, maupun sel yang sudah berdiferensiasi menjadi sel punca neural yang berasal dari *ventral midbrain* tikus. Pada beberapa penelitian sel direkayasa untuk diarahkan menjadi sel dopaminergik, walaupun beberapa peneliti ada yang mencangkokkan langsung sel donor tanpa direkayasa. Dosis sel yang ditransplantasikan bervariasi, tetapi kebanyakan peneliti menggunakan dosis lebih dari 100.000 sel per μ L. Luaran yang diharapkan biasanya menggunakan tes *behavioural*, walaupun terdapat beberapa peneliti yang menambahkan tes elektrofisiologi, pengecatan imunohistokimia, pengecatan imunofluoresens, serta respon inflamasi sebagai parameter luaran yang lain (tabel 1).

Berbagai penelitian terapi sel punca pada penyakit Parkinson memberikan pemahaman lebih mengenai patomekanisme bagaimana terapi sel punca dapat memberikan perbaikan klinis penyakit Parkinson. Efek dari terapi sel punca pada penyakit Parkinson ini diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu jalur perbaikan langsung dan jalur perbaikan tidak langsung. Jalur perbaikan langsung meliputi: 1) neurogenesis endogen, 2) pelepasan dopamin, 3) reinervasi striatum, 4) integrasi sirkuit saraf, 5) penurunan respon inflamasi. Sedangkan jalur perbaikan tidak langsung adalah mekanisme perbaikan melalui faktor trofik.²⁶

Pada uji klinis, Palmer *et al.* dan Parmar meringkas parameter kunci yang harus dipenuhi untuk uji klinis transplantasi sel punca pada penyakit Parkinson.^{13,27} Sel punca yang akan dipakai harus memenuhi kriteria *quality control* dan *release criteria* untuk memastikan kualitas sel untuk proses produksinya yaitu 80% sel memiliki koekspresi marker midbrain, seperti FOXA2, LMX1A, EN1, dan CORIN. Kemudian sel tersebut tidak adanya marker pluripotensi dan ekspresi marker nonsaraf

Tabel 1. Beberapa uji preklinik sel punca pada model hewan coba penyakit Parkinson

Peneliti	Sel donor	Sel cangkok	Hewan	Rekayasa	Dosis	Luaran	Hasil
Yang <i>et al.</i> (2008) ¹⁹	hESC otak depan dan otak tengah	Sel dopaminergik, sel progenitor	tikus	FGF, Wnt 3a, TGFB3, BDNF, GDNF, Shh	Dihitung menggunakan <i>metamorph software</i>	Tes <i>behaviour</i>	Sel dopaminergik & sel progenitor bertahan 5 bulan, hasil cangkok lebih banyak mengekspresikan otak tengah, tidak proliferasif (tidak berpotensi menjadi tumor)
Kim <i>et al.</i> , (2002) ²⁰	ESC	Sel dopaminergik (ekspresi: Nurr1, WT)	tikus	FGF4, FGF8, Shh	160.000 sel/uL	Elektrofisiologi, tes <i>behavioral</i>	p <0,05 pada kelompok Nurr1 dengan luaran lebih baik
Wernig <i>et al.</i> , (2008) ²¹	Fibroblas tikus	Kultur iPSC (sel pluripoten disortir menggunakan fluoresens)	tikus	Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, FGF2	100.000-300.000 sel	Tes <i>behaviour</i> , pengecatan imunohistokimia Ki67 (penanda tumor)	Perbaikan tes <i>behaviour</i> setelah 4 minggu, membentuk formasi teratoma
Hargus <i>et al.</i> (2010) ²²	PD iPSC (sel dewasa pasien idiopatik Parkinson yang di <i>reprogramming</i>)	Sel dopaminergik	tikus	Oct4, Sox2, Klf4, protokol diferensiasi menggunakan <i>feeder cell</i>	122±24 sel dopaminergik per mm ³	Tes <i>behaviour</i> , pengecatan imunohistokimia	Mengekspresikan astrosit GFAP (+), molekul adesi sel neural L1, neuron postmitotik, hNCAM (+), Tidak ditemukan ubiquitin (+) dan α -synuclein (+), tidak membentuk formasi tumor
Mathieu <i>et al.</i> (2012) ²³	hMSC - <i>umbilical cord mesenchymal stromal</i>	hMSC	tikus	-	20.000 hMSC	Tes <i>behaviour</i> , respon inflamasi	Peningkatan monosit/makrofag, aktivasi mikroglia (neuroproteksi) (p <0,001)
Glavaski-Joksimovic <i>et al.</i> (2009) ²⁴	hMSC - sumsum tulang	Sel progenitor neural	tikus	NICD	6.000-21.000 sel/uL	Eksresi c-Fos, 5-HT-ir	Perbaikan degenerasi sel dopaminergik [c-Fos (+)] dan neuron 5-HT [5-HT-ir (+)]
Tan <i>et al.</i> (2014) ²⁵	NSC - Ventral midbrain tikus	Sel dopaminergik	tikus	TH, Brn4	20uL per 250mm x 4,6mm	Pengecatan DAT <i>immunofluorescence</i>	Gabungan TH dan Brn4 menghasilkan sel dopaminergik matur lebih banyak, Brn4 menginduksi ekspresi GDNF (menandakan maturasi & ketahanan sel dopaminergik)

Keterangan: BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*, Brn4: *brain-4*, ESC: *embryonic stem cells*, FGF: *fibroblast growth factor*, GDNF: *glial cell-derived neurotrophic factor*, GFAP: *glial fibrillary acidic protein*, hESC: *human embryonic stem cells*, hMSC: *umbilical cord mesenchymal stromal*, iPSC: *induced pluripotent stem cells*, Klf4: *Kruppel-like factor 4*, NICD: *notch intracellular domain*, NSC: *neural stem cell*, Nurr1: *nuclear receptor related-1 protein*, Oct4: *octamer-binding transcription factor 4*, PDiPSC: *Parkinson's disease induced pluripotent stem cells*, Shh: *Sonic hedgehog*, Sox2: *SRY box 2*, TGFB3: *transforming growth factor beta 3*, TH: *tyrosine hydroxylase*, WT: *Wilms' tumor suppressor gene*, DAT: *dopamine transporter*.

rendah.¹³ Kriteria yang lain berupa progenitor *forebrain* dan *hindbrain* rendah, seperti PAX6+, FOXG1+, GBX2+ dan memiliki kemampuan bertahan hidup.^{13,27}

Sel punca juga harus memiliki standar keamanan di bidang tumorigenitas, biodistribusi, dan toksikologi.¹³ Pada bidang tumorigenitas atau munculnya tumor, peneliti harus menyingkirkan sel-sel pluripoten atau kontaminan lainnya secara *in vitro*, serta memastikan tidak terdapat pembentukan tumor saat pengujian *in vivo* yang dilakukan pada tikus. Secara biodistribusi dan toksikologi, sel punca yang akan ditransplantasikan harus sesuai dengan standar pengujian *in vivo* bersertifikat *contract research organization* (CRO). Selain itu, sel punca harus tidak menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, tidak menimbulkan respon imunologis, serta tidak menyebabkan diskinesia (tabel 2).¹³

Efikasi untuk sel yang ditransplantasikan pun harus baik. Untuk mentransplantasikan sel punca diperlukan lebih dari 100.000 sel neuron dopaminergik. Sel-sel tersebut juga harus memiliki kemampuan untuk mengembalikan fungsi motorik dengan cara mampu

mengembalikan inervasi striatum, berasimilasi ke dalam sirkuit saraf penerima, serta menunjukkan perbaikan sempurna pada model lesi 6-hidroksidopamin yang diinduksi amfetamin. Kemudian sel-sel tersebut juga harus diujicobakan intranigral dan intrastriatal pada hewan coba tikus dalam jumlah besar.¹³

Pemilihan pasien Parkinson yang akan dijadikan peserta penelitian harus dilakukan secara acak. Pemilihan pasien tidak boleh menargetkan populasi yang rentan dan preferensi pemilihannya berdasarkan keadaan istimewa. Berikut kriteria yang harus dipenuhi dalam pemilihan pasien Parkinson dalam uji klinis transplantasi sel: tidak terdapat perubahan obat, tidak terdapat efek samping levodopa yang berat sebelumnya, usia <70 tahun, harapan hidup <15 tahun, responsif terhadap levodopa, tidak terdapat diskinesia berat, klinis Parkinson terukur signifikan, tidak terdapat gejala yang menyebabkan kesulitan dalam mengevaluasi efek samping terapi sebelumnya, dan menghindari pemilihan pasien terlalu dini setelah terdiagnosa (tabel 3).²⁸

Tabel 2. Ringkasan asesmen preklinik sel punca yang harus dipenuhi untuk terapi penyakit Parkinson

Proses Produksi	Keamanan	Efikasi
<p>Quality control dan release criteria untuk memastikan kualitas sel</p> <ul style="list-style-type: none"> - 80% sel memiliki koekspresi marker midbrain, seperti FOXA2, LMX1A, EN1, dan CORIN - Tidak adanya marker pluripotensi - Ekspresi marker non-saraf rendah - Progenitor <i>forebrain</i> dan <i>hindbrain</i> rendah, seperti PAX6+, FOXG1+, GBX2+ - Memiliki kemampuan bertahan hidup 	<p>Tumorigenitas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menyingkirkan sel-sel pluripotent atau kontaminan lainnya secara in vitro - Memastikan tidak ada pembentukan tumor saat pengujian in vivo yang dilakukan pada tikus <p>Biodistribusi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standar pengujian in vivo bersertifikat CRO <p>Toksikologi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standar pengujian in vivo bersertifikat CRO <p>Efek Samping</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tidak menimbulkan efek yang tidak diinginkan - Tidak menimbulkan respon imunologis - Tidak menyebabkan diskinesia 	<p>Hasil</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diperkirakan jumlah sel cangkok neuron dopaminergik dewasa memerlukan 100.000 sel <p>Kemampuan untuk mengembalikan fungsi motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mampu me-reinervasi striatum - berasimilasi ke dalam sirkuit saraf <i>host</i> - Perbaikan sempurna pada model lesi 6-hidroksidopamin yang diinduksi amfetamin <p>Target jangka panjang: invasi spesifik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pencangkokan intranigral pada hewan coba tikus - Pencangkokan intrastriatal pada hewan coba dalam jumlah besar

Tabel 3. Kriteria pemilihan pasien Parkinson dalam uji klinis transplantasi sel

Tujuan	Kriteria
Meminimalkan risiko	Tidak terdapat perubahan obat Tidak terdapat efek samping levodopa yang berat sebelumnya Usia <70 tahun Harapan hidup <15 tahun
Mengoptimalkan manfaat	Responsif terhadap levodopa Tidak terdapat diskinesia berat
Kepentingan penelitian	Klinis Parkinson terukur signifikan Tidak terdapat gejala yang menyebabkan kesulitan dalam mengevaluasi efek samping terapi sebelumnya
Informed consent	Hindari pemilihan pasien terlalu dini setelah terdiagnosa

Saat ini, terdapat beberapa penelitian uji klinis penerapan terapi sel punca pada penyakit Parkinson langsung ke manusia yang sedang berlangsung dan tercatat dalam sebuah basis data dari seluruh dunia, yaitu *clinicaltrial.gov* (tabel 4). Sumber yang paling sering digunakan pada penelitian-penelitian ini adalah sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat, lemak, maupun sumsum tulang. Kebanyakan peneliti juga menggunakan tipe transplantasi alogenik, walaupun beberapa peneliti menggunakan sel yang berasal dari tubuh pasien sendiri atau autolog. Rute yang digunakan juga bermacam-macam, di antaranya melalui intranasal, intravena, intratekal, sampai dengan injeksi intraserebral atau intrastriatal langsung. Seluruh penelitian tersebut belum melewati fase IV uji klinis menurut Food and Drug Administration (FDA).²⁹

Fokus penting untuk mengoptimalkan terapi transplantasi penggantian sel pada penyakit Parkinson terletak pada sumber donor sel punca, protokol diferensiasi yang meliputi induksi dan seleksi neuron

dopaminergik, serta strategi transplantasi untuk aplikasi klinis sel punca yang didahului oleh penelitian preklinik dan strategi optimalisasi lingkungan otak penerima.^{30,31}

Beberapa tipe sumber sel induk seperti ESC, iPSC, NSC, dan MSC dapat diinduksi menjadi neuron dopaminergik (iDA) untuk terapi penggantian sel pada penyakit Parkinson. Masing-masing jenis sel memiliki keunggulan dan kerugian dalam hal efikasi, keamanan, serta kesediaannya. Bahkan sampai saat ini, masih diperdebatkan jenis sel mana yang akan menjadi solusi terbaik bagi terapi transplantasi penggantian sel di masa depan, meskipun beberapa peneliti percaya bahwa ESC dan iPSC adalah sel yang paling unggul untuk saat ini.³⁰

Diferensiasi *induced pluripotent stem cell* (iPSC) dimulai pada sel dengan densitas tinggi yang dikultur di fragmen laminin LM511-E8. Untuk memperoleh induksi neural yang efisien, penghambatan sinyal BMP dan sinyal TGF/Activin/Nodal diperlukan dengan cara menghambat SMAD1/5/8 dan SMAD 2/3 (penghambatan SMAD ganda). Selanjutnya, neuron dopaminergik diperoleh dari perkembangan sel di *floor plate* mesensefalon yang berkembang dari sel-sel saraf embrionik. Spesifikasi mesensefalon dikenali dengan aktivasi sinyal Wnt dan *fibroblast growth factor* 8 (FGF8), serta ventralisasi yang dipicu oleh Sonic Hedgehog. Kultur sel ini dilanjutkan dengan melakukan pemilahan menggunakan CORIN+. Sel yang telah dipilah dikultur kembali bersamaan dengan faktor neurotropik untuk pematangan sampai dengan hari ditransplantasi dengan estimasi waktu pada hari ke-12 sampai dengan hari ke-28.³¹

Dalam penelitian yang menggunakan protokol perolehan sel neuron dopaminergik tersebut kemudian diaplikasikan ke hewan coba monyet, terungkap bahwa kelangsungan hidup dan proliferasi neuron dopaminergik yang dicangkokkan tergantung pada tahap diferensiasinya. Diferensiasi yang panjang terhadap

Tabel 4. Uji klinis terapi sel punca pada pasien dengan penyakit Parkinson yang sedang berjalan²⁹

Sel punca	Sumber	Judul Penelitian	Nomor registrasi	Fase	Tipe – Rute transplantasi	Status	Lokasi penelitian
hNSC	Otak janin	<i>A Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Humal Neural Stem Cells For Parkinson's Disease Patient</i>	NCT03128450	II / III	Alogenik – injeksi intranasal	Perekrutan pasien berdasarkan undangan dari peneliti	Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Soochow University Suzhou, Jiangsu, China
hMSC	Tali pusat	<i>Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy In Parkinson's Disease</i>	NCT03550183	I	Alogenik – infus intravena	Perekrutan pasien	Hebei Newtherapy Bio-Pharma Technology Co., Ltd Shijiazhuang, Hebei, China
hMSC	Tali pusat	<i>Use Of Mesenchymal Stem Cells In Parkinson's Disease</i>	NCT03684122	I / II	Alogenik – injeksi intratekal & intravena	Perekrutan pasien	Cell Therapy Center, University of Jordan Amman, Jordan
hMSC	Sumsum tulang	<i>Allogenic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy For Ideopathic Parkinson's Disease</i>	NCT02611167	I / II	Alogenik – intravena	Penelitian masih berjalan, perekrutan pasien telah selesai	The University of Texas Health Science Center at Houston Houston, Texas, United States
Neuron	NPC sistem saraf pusat	<i>Transplantation Of Neural Stem Cell-Derived Neurons For Parkinson's Disease</i>	NCT03309514	I / II	Autologus – mikroinjeksi intracerebral	Belum dilakukan pekrutan pasien	Los Angeles Neurosurgical Institute, Los Angeles, California, United States
hiPS-NSC		<i>A Study On The Treatment Of Parkinson's Disease With Autologus Neural Stem Cells</i>	NCT03815071	I	Autologus	Belum dilakukan perekrutan pasien	
hDA	Otak janin	<i>Using (18F)FDOPA PET/CT To Monitor The Effectiveness Of Fetal Dopaminergic Grafts In Parkinson Disease Patients</i>	NCT02538315		Alogenik	Perekrutan pasien	University Of Saskatchewan Saskatoon, Saskatchewan, Canada
hNSC	hpNSC	<i>A Study To Evaluate The Safety Of Neural Stem Cells In Patient With Parkinson's Disease</i>	NCT02452723	I	Autologus – injeksi intracerebral	Perekrutan pasien	Dept of Neurology, The Royal Melbourne Hospital Melbourne, Victoria, Australia
hNPC	hpESC	<i>Safety And Efficacy Study Of Human ESC-Derived Neural Prekursor Cells In The Treatment Of Parkinson's Disease</i>	NCT03119636	I / II	Alogenik – injeksi intrastriatal stereotaktik	Perekrutan pasien	The first affiliated hospital of Zhengzhou university Zhengzhou, Henan, China
hASC	Jaringan lemak	<i>Outcomes Data Of Adipose Stem Cells To Treat Parkinson'a Disease</i>	NCT02184546		Autologus	Penelitian sedang berjalan, perekrutan pasien telah selesai	StemGenex San Diego, California, United States
hBMSC	Sumsum tulang	<i>Alzheimer's Autism And Cognitive Impairment Stem Cell Treatment Study</i>	NCT03724136		Autologus – injeksi intravena atau intranasal topikal	Perekrutan pasien	The Healing Institute Margate, Florida, United States & Euro-Arabian Hospital Dubai, Sharjah, United Arab Emirates
hBMSC	Sumsum tulang	<i>Neurologic Stem Cell Treatment Study</i>	NCT02795052		Autologous-injeksi intravena atau intranasal topikal	Perekrutan pasien	The Healing Institute Margate, Florida, United States & Euro-Arabian Hospital Dubai, Sharjah, United Arab Emirates
hASC	Jaringan lemak	<i>Autologous Stem/Stromal Cells In Neurological Disorders And Disease</i>	NCT03297177		Autologus – infus intravena	Belum perekrutan	Regeneris Medical Inc North Attleboro, Massachusetts, United States

neuron dopaminergik mengurangi tumorigenisitas sel yang dicangkok dan meningkatkan fungsinya. Penelitian ini juga dilengkapi dengan penunjang pencitraan, seperti MRI dan PET khusus untuk primata. Melalui penelitian pengamatan skala besar dan jangka panjang, diperoleh hasil bahwa kemurnian neuron dopaminergik sel donor sangat penting. Sehingga, pemilahan menggunakan CORIN+ dengan kepadatan neuron dopaminergik matang lebih tinggi dan frekuensi proliferasi yang rendah dapat meningkatkan perbaikan motorik tanpa pembentukan tumor.³¹

Agar transplantasi sel saraf berhasil, sel-sel yang dicangkok harus dapat bertahan hidup, membentuk neurit, dan bersinapsis dengan neuron penerima. Oleh karena itu, hasil transplantasi tidak hanya dipengaruhi oleh kualitas sel donor, tetapi juga kondisi lingkungan otak penerima. Telah diteliti sebelumnya bahwa otak orang dewasa memiliki potensi endogen untuk merekrut sel progenitor atau sel punca untuk perbaikan fungsi saraf yang rusak. Sinyal seperti itu tentunya dapat mengubah kelangsungan hidup dan pematangan sel-sel progenitor yang dicangkokkan. Pembentukan sinaptik antara neuron dopaminergik yang dicangkokkan dengan induk neuron striatal penting untuk mengembalikan fungsi neuron yang hilang pada pasien Parkinson. Pemberian estradiol-2-benzoat dapat mengaktifasi integrin $\alpha 5$ yang dapat memfasilitasi pemulihan lesi pada hewan coba tikus via formasi sinaps antara neuron dopaminergik donor dengan neuron striatal penerima. Penemuan ini bermakna bahwa penambahan faktor terlarut dapat memodifikasi lingkungan otak penerima untuk memaksimalkan fungsi neuron dopaminergik donor.³¹

RINGKASAN

Perkembangan terapi sel punca pada penyakit Parkinson cenderung lambat karena memiliki kendala terkait permasalahan yang berhubungan dengan pemilihan pasien, keamanan, dan permasalahan etis. Sejauh ini, belum terdapat publikasi mengenai penelitian sel punca pada penyakit Parkinson sampai dengan fase IV menurut uji klinis FDA. Penelitian saat ini baru mencapai fase I-III dengan status sebagian masih dalam proses penelitian dan belum dipublikasikan.

Saat ini, penelitian sel punca masih terus dilakukan guna memperoleh metode yang tepat untuk mentransplantasikan sel punca pada pasien Parkinson. Optimalisasi terapi sel punca pada penyakit Parkinson adalah dengan dengan cara: 1) memilih sel punca donor yang tepat, 2) menginduksi dan melakukan seleksi neuron dopaminergik dengan tepat, 3) melakukan penelitian preklinik yang valid, 4) optimalisasi lingkungan otak penerima.

DAFTAR PUSTAKA

1. Raaijmakers MHGP. Overview of stem cells. In: Tirnauer JS, editor. UpToDate. USA: UpToDate; 2019.
2. Pen AE, Jensen UB. Current status of treating neurodegenerative disease with induced pluripotent stem cells. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;135(1):57–72.
3. Khurana V, Tardiff DF, Chung CY, Lindquist S. Toward stem cell-based phenotypic screens for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(6):339–350.
4. Aaroe AE, Henchcliffe C. Promises and Challenges of MSC-Based Therapies: Parkinson Disease and Parkinsonism. In: *A Roadmap to Non-Hematopoietic Stem Cell-based Therapeutics*. Elsevier; 2019. page 297–320.
5. Han F, Barenberg D, Gao J, Duan J, Lu X, Zhang N, et al. Development of stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2015;4(1):16.
6. Sethi KD. The impact of levodopa on quality of life in patients with Parkinson disease. *The Neurologist*. 2010;16(2):76–83.
7. Vitek JL, Bakay RAE, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2003;53(5):558–569.
8. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):67–81.
9. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell therapy for Parkinson's disease. *Cell Transplantation*. 2017;26(9):1551–1559.
10. Lindvall O, Gustavii B, Åstedt B, Lindholm T, Rehncrona S, Brundin P, et al. Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease. *The Lancet*. 1988;332(8626–8627):1483–1484.
11. Madrazo I, León V, Torres C, Aguilera MC, Varela G, Alvarez F, et al. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1988;318(1):51.
12. Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease & movement disorders*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 576 page.
13. Palmer C, Coronel R, Bernabeu-Zornoza A, Liste I. Therapeutic Application of Stem Cell and Gene Therapy in Parkinson's Disease. In: Singh S, Joshi N, editors. *Pathology, Prevention and Therapeutics of Neurodegenerative Disease*. Singapore: Springer Singapore; 2019. page 159–171.
14. Goldberg NRS, Caesar J, Park A, Sedgh S, Finogenov G, Masliah E, et al. Neural stem cells rescue cognitive and motor dysfunction in a transgenic model of dementia with Lewy bodies through a BDNF-dependent mechanism. *Stem Cell Reports*. 2015;5(5):791–804.
15. Marsh SE, Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: The role of neurotrophic support. *Neurochemistry International*. 2017;106:94–100.
16. Park S, Kim E, Koh S-E, Maeng S, Lee W, Lim J, et al. Dopaminergic differentiation of neural progenitors derived from placental mesenchymal stem cells in the brains of Parkinson's disease model rats and alleviation of asymmetric rotational behavior. *Brain Research*. 2012;1466:158–166.
17. Park H-J, Shin JY, Lee BR, Kim HO, Lee PH. Mesenchymal stem cells augment neurogenesis in the subventricular zone and enhance differentiation of neural precursor cells into dopaminergic neurons in the substantia nigra of a parkinsonian model. *Cell Transplantation*. 2012;21(8):1629–1640.
18. Stemberger S, Jamnig A, Stefanova N, Lepperdinger G, Reindl M, Wenning GK. Mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: immunomodulation

- and neuroprotection. Schuelke M, editor. PLoS ONE. 2011;6(5):e19808.
19. Yang D, Zhang Z-J, Oldenburg M, Ayala M, Zhang S-C. Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells*. 2008;26(1):55–63.
 20. Kim J-H, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*. 2002;418(6893):50–56.
 21. Wernig M, Zhao J-P, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(15):5856–5861.
 22. Hargus G, Cooper O, Deleidi M, Levy A, Lee K, Marlow E, et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(36):15921–15926.
 23. Mathieu P, Roca V, Gamba C, del Pozo A, Pitossi F. Neuroprotective effects of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in an immunocompetent animal model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2012;246(1–2):43–50.
 24. Glavaski-Joksimovic A, Virag T, Chang QA, West NC, Mangatu TA, McGrogan MP, et al. Reversal of Dopaminergic Degeneration in a Parkinsonian Rat following Micrografting of Human Bone Marrow-Derived Neural Progenitors. *Cell Transplantation*. 2009;18(7):801–814.
 25. Tan X, Zhang L, Zhu H, Qin J, Tian M, Dong C, et al. Brn4 and TH synergistically promote the differentiation of neural stem cells into dopaminergic neurons. *Neuroscience Letters*. 2014;571:23–28.
 26. Fu M-H, Li C-L, Lin H-L, Chen P-C, Calkins MJ, Chang Y-F, et al. Stem cell transplantation therapy in Parkinson's disease. *SpringerPlus*. 2015;4(1):597.
 27. Parmar M. Towards stem cell based therapies for Parkinson's disease. *Development*. 2018;145(1):dev156117.
 28. Hurst SA, Mauron A, Momjian S, Burkhard PR. Ethical criteria for human trials of stem-cell-derived dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *AJOB Neuroscience*. 2015;6(1):52–60.
 29. National Library of Medicine (U.S.). *ClinicalTrials.gov*. ClinicalTrials.gov.
 30. Zhu B, Caldwell M, Song B. Development of stem cell-based therapies for Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(11):955–962.
 31. Takahashi J. Strategies for bringing stem cell-derived dopamine neurons to the clinic. In: *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2017. page 213–226.