



Tinjauan Ilmiah terhadap Sel Punca Dewasa: Peran Terapeutik, Keamanan, dan Aplikasinya dalam Penyakit Degeneratif

Novita Trianah¹, Saptiawati², Ceni Liswati³, Rina Hidayati Pratiwi^{4*}

^{1,2,3,4}Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indraprasta PGRI
Email: trianahnovita25@gmail.com¹, saptiawati7@gmail.com², ceniliswati@gmail.com³,
[*rina.hp2012@gmail.com](mailto:rina.hp2012@gmail.com)⁴

Korespondensi penulis: rina.hp2012@gmail.com

Abstract. Stem cells are unspecialized cells with the ability to self-renew over long periods of time without undergoing significant changes in their basic properties. The discovery of adult stem cells has revolutionized therapeutic and regenerative medicine and led to the development of new therapies for previously untreatable terminal conditions. Hematopoietic stem cell transplantation was the first example of successful stem cell therapy and has been widely used in the treatment of a variety of diseases, including leukemia, adult T-cell lymphoma, and multiple myeloma. Meanwhile, autologous mesenchymal stem cell transplantation is increasingly being used to repair mesenchymal tissues and other organs such as the lung and heart, and has shown promise in the treatment of stroke, multiple sclerosis, and diabetes. Interest in the therapeutic potential of other adult stem cells including neural, mammary, intestinal, inner ear, and testicular stem cells is also growing. The discovery of induced pluripotent stem cells has opened new insights into the epigenetic mechanisms underlying pluripotency and carcinogenesis. This study employed a qualitative approach with a literature review method, aiming to conduct an in-depth review of the scientific literature related to the development of stem cell therapy and its epigenetic implications. Through a systematic analysis of various academic sources, this study seeks to formulate a comprehensive conceptual understanding and identify future directions for safer and more targeted stem cell therapy development.

Keywords: stem cells, therapy, therapeutic, mesenchymal

Abstrak. Sel punca merupakan sel yang tidak terspesialisasi dengan kemampuan memperbaharui diri dalam jangka waktu lama tanpa mengalami perubahan signifikan pada sifat dasarnya. Penemuan sel punca dewasa telah memicu revolusi dalam pengobatan terapeutik dan regeneratif, serta mendorong pengembangan terapi baru untuk kondisi terminal yang sebelumnya tidak dapat diobati. Transplantasi sel induk hematopoietik menjadi contoh pertama dari terapi sel punca yang berhasil dan telah digunakan secara luas dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk leukemia, limfoma sel-T dewasa, dan multiple myeloma. Sementara itu, transplantasi sel punca mesenkimal autologus semakin banyak dimanfaatkan untuk memperbaiki jaringan mesenkimal dan organ lainnya seperti paru-paru dan jantung, serta menunjukkan potensi dalam pengobatan stroke, multiple sclerosis, dan diabetes. Minat terhadap potensi terapeutik sel punca dewasa lainnya termasuk sel punca saraf, mammae, usus, telinga bagian dalam, dan testis juga terus meningkat. Penemuan sel induk berpotensi majemuk yang diinduksi telah membuka pemahaman baru mengenai mekanisme epigenetik yang mendasari pluripotensi dan karsinogenesis. Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode studi pustaka, yang bertujuan untuk mengkaji secara mendalam literatur ilmiah terkait perkembangan terapi sel punca dan implikasi epigenetiknya. Melalui analisis sistematis terhadap berbagai sumber akademik, penelitian ini berupaya merumuskan pemahaman konseptual yang komprehensif serta mengidentifikasi arah pengembangan terapi sel punca yang lebih aman dan terarah di masa depan.

Kata kunci: sel punca, terapi, terapeutik, mesenkimal

1. LATAR BELAKANG

Sel punca adalah sel yang tidak berdiferensiasi yang memiliki kapasitas untuk berproliferasi dalam sel yang tidak berdiferensiasi baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (pembaruan diri) dan berdiferensiasi menjadi sel khusus yang matang. Bidang terapi sel punca berkembang pesat, dan banyak uji klinis telah dimulai untuk mengeksplorasi penggunaan sel punca/progenitor dalam pengobatan penyakit degeneratif dan kanker dan untuk perbaikan jaringan yang rusak atau hilang. Terlepas dari janji besar, masih banyak pertanyaan tentang aplikasi yang aman terapi sel punca (Herberts et al., 2011). Sel punca adalah sel yang tidak terspesialisasi dengan kemampuan memperbaharui diri dalam waktu lama tanpa perubahan signifikan pada sifat umumnya. Mereka dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel khusus di bawah kondisi fisiologis atau eksperimental tertentu. Terapi sel adalah sub-jenis pengobatan regeneratif. Terapi sel berdasarkan sel punca menggambarkan proses memasukkan sel punca ke dalam jaringan untuk mengobati penyakit dengan atau tanpa penambahan terapi gen (Wei et al., 2013).

Terapi sel adalah sub-jenis pengobatan regeneratif. Terapi sel berdasarkan sel punca menggambarkan proses memasukkan sel punca ke dalam jaringan untuk mengobati penyakit Dengan atau tanpa penambahan terapi gen. Sel induk hematopoietik (HSC) telah banyak digunakan untuk terapi sel alogenik. Keberhasilan isolasi sel induk embrionik pluripotent (ES) dari massa sel bagian dalam embrio awal telah menyediakan alat yang ampuh untuk penelitian biologi. Sel ES dapat memunculkan hampir semua garis keturunan sel dan merupakan sel yang paling menjanjikan untuk obat regeneratif. Isu etis terkait dengan isolasi mereka telah mendorong pengembangan sel punca pluripoten terinduksi (iPS), yang berbagi banyak properti dengan sel ES tanpa masalah etika. Namun, salah satu sifat utama sel ES dan sel iPS yang dapat membahayakan kegunaannya secara serius adalah potensinya untuk pembentukan teratoma. Karena keterbatasan penggunaan sel ES dan iPS di klinik, minat besar telah dikembangkan dalam sel induk mesenchymal (MSC), yang bebas dari masalah etika dan Teratoma pembentukan. Sel-sel ini pertama kali diisolasi dan dikarakterisasi oleh Friedenstein dan rekan-rekannya pada tahun 1974. MSC, juga disebut sel stroma mesenchymal, adalah subset dari sel punca dewasa non-hematopoietik yang berasal dari mesoderm. Mereka memiliki kemampuan pembaharuan diri dan diferensiasi multilineage menjadi tidak hanya garis keturunan mesoderm, seperti kondrosit, osteosit dan adiposit, tetapi juga sel ektodermik dan sel endodermik. MSC ada di hampir semua jaringan. Mereka dapat dengan mudah diisolasi dari sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusat, hati janin, otot, dan paru-paru dan dapat berhasil diperluas.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode studi pustaka (library research), yang bertujuan untuk mengkaji secara mendalam literatur ilmiah terkait terapi sel punca dan dinamika epigenetik yang menyertainya. Metode ini dipilih karena fokus kajian terletak pada eksplorasi konseptual dan sintesis teoretis dari sumber-sumber tertulis yang telah melalui proses validasi akademik. Data yang digunakan bersifat sekunder dan diperoleh dari berbagai publikasi ilmiah yang relevan dan kredibel, seperti artikel jurnal terindeks nasional dan internasional, buku akademik, laporan penelitian, serta sumber daring yang telah melalui telaah sejawat (peer-reviewed). Pemilihan sumber dilakukan secara selektif berdasarkan relevansi topik, kredibilitas penulis atau lembaga penerbit, serta tahun publikasi yang mencerminkan perkembangan terkini dalam bidang terapi sel punca dan epigenetik.

Pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran sistematis terhadap literatur yang tersedia di berbagai basis data akademik, termasuk PubMed, Scopus, Google Scholar, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian meliputi stem cell therapy, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, epigenetic regulation, dan induced pluripotent stem cells. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif-kualitatif melalui proses coding tematik untuk mengidentifikasi pola dan konsep utama, dilanjutkan dengan sintesis naratif untuk mengintegrasikan temuan dari berbagai sumber, serta interpretasi kritis terhadap hubungan antar konsep dan implikasi terapeutik maupun epigenetiknya. Analisis ini diarahkan untuk menghasilkan pemahaman konseptual yang komprehensif serta merumuskan arah pengembangan terapi sel punca yang lebih aman dan bertarget di masa depan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

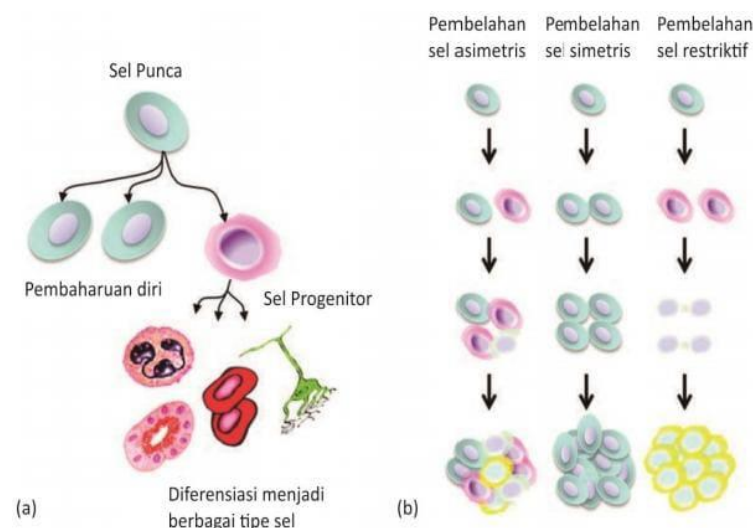
A. Definisi Stem sel

Sel punca adalah sel yang tidak terspesialisasi dengan kemampuan memperbaharui diri dalam waktu lama tanpa perubahan signifikan pada sifat umumnya. Sel punca adalah sel yang tidak berdiferensiasi yang memiliki kapasitas untuk berproliferasi dalam sel yang tidak berdiferensiasi baik secara in vitro maupun in vivo (pembaruan diri) dan berdiferensiasi menjadi sel khusus yang matang. Sel punca pertama kali ditemukan pada tahun 1961 oleh McCulloch dan Till, mereka melaporkan adanya sel yang mampu memperbarui limpa tikus yang telah rusak akibat radiasi dengan pemberian injeksi sumsum tulang. Beberapa tahun kemudian, transplantasi sumsum tulang antara dua saudara kandung, mampu mengobati

penyakit Severe Combined Immuno-deficiency (SCID). Sejak saat itu, penelitian mengenai sel punca terus berkembang (Wei et al., 2013).

B. Jenis Sel Punca

Sebagai populasi yang unik, suatu sel disebut sel punca bila memiliki kemampuan untuk: memperbarui diri tanpa batas (symmetric division), membentuk populasi sel tunggal klonal yang diturunkan (restrictive division), dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel (asymmetric division), seperti diilustrasikan pada gambar 1. Sel punca dapat dikategorikan menjadi dua kelompok besar, yaitu ‘embrionik’ (embryonic stem cells/ESC) dan ‘somatik’ (somatic stem cell/SSC). SSC juga dikenal sebagai sel punca dewasa, yang umumnya multipoten dan dapat berdiferensiasi menjadi tipe sel apa pun dengan garis turunan tertentu, termasuk neural stem cells (NSC), mesenchymal stem cells (MSC), hematopoietic stem cells (HSC), dan lainnya. Cancer stem cells (CSC) merupakan jenis sel punca yang dapat mendorong terjadinya tumorigenesis dan progresivitas penyakit kanker (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).



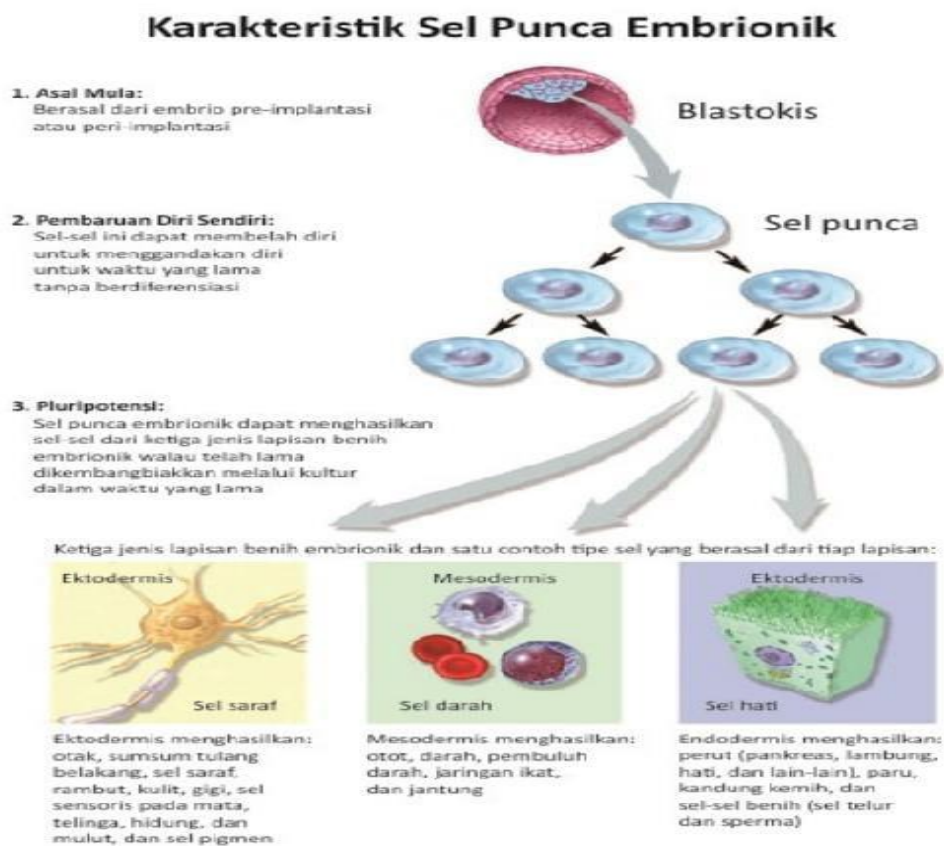
Gambar 1. Perkembangan sel punca. Coppes. (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).[cited 8 Desember 2022].

C. Embryonic Stem Cells

ESC merupakan sel pluripoten, dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel kecuali plasenta (pluripoten). Adapun hasil diferensiasinya berbeda menurut asal lapisan embrio, yaitu ektoderm, mesoderm, dan endoderm. Sel induk embrional (ESC) adalah sel pluripoten yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi turunan dari ketiga lapisan benih (endoderm, mesoderm, dan ektoderm). Uji yang paling umum untuk menunjukkan pluripotensi adalah pembentukan teratoma. Namun, garis sel induk berpotensi majemuk harus dapat memenuhi beberapa fitur spesifik lainnya. Garis sel induk memiliki kemampuan untuk tumbuh tanpa batas dan mengekspresikan penanda ESC dan menunjukkan morfologi seperti ESC. Selain itu, garis sel membentuk tubuh embrionik (in vitro) dan/atau teratoma (in vivo) yang

mengandung 3 lapisan kuman. Pada tikus, sel punca berpotensi majemuk memiliki kemampuan untuk membentuk chimera saat disuntikkan ke dalam blastokista awal (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).

ESC berasal dari sel totipoten massa sel dalam blastokista, embrio mamalia tahap awal. Sel-sel ini mampu melakukan proliferasi in vitro yang tidak terbatas dan tidak terdiferensiasi. Pada chimera embrio tikus, ESC dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jaringan dewasa. ESC manusia juga memiliki potensi diferensiasi yang besar dan dapat membentuk sel dari semua lapisan germinal embrionik. Pada tahun 1998 Thomson et al menunjukkan bahwa garis sel ESC diharapkan berguna dalam penemuan obat (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).



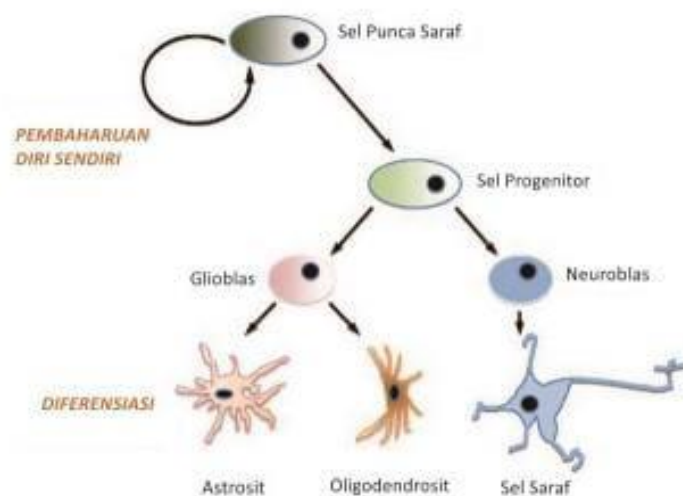
Gambar 2. Karakteristik ESC. Embryonic Stem Cells (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).[cited 8 Desember 2022].

D. Neural Stem Cells

NSC merupakan sel multipoten hasil dari diferensiasi jaringan embrionik, berdiferensiasi menjadi astrosit, neuron, atau oligodendrosit, seperti pada Gambar 3. NSC ditandai dengan ekspresi nestin, SOX2, dan penanda klasik lainnya. NSC telah banyak digunakan untuk mengobati tumor otak. Potensi terapeutik sel punca saraf

(NSC) juga mendapat banyak perhatian. Studi telah membuktikan bahwa NSC dapat diisolasi dari sumsum tulang tikus, striatum, dan garis NSC dengan jumlah kromosom yang stabil dan juga telah dihasilkan dari iPSC manusia. Selain itu, NSC dapat diprogram ulang menjadi iPSC dengan overekspresi Oct4 untuk menghasilkan tipe sel lainnya. Namun beberapa penelitian telah mengusulkan bahwa NSC mungkin cenderung untuk mutasi yang diinduksi kultur yang dapat membatasi utilitas terapeutik mereka. Oleh karena itu penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mengidentifikasi kondisi kultur *in vitro* yang cocok untuk menjaga stabilitas genetik dan epigenetik NSC. Karena keterbatasan ini, evaluasi efektivitas terapeutik NSC terutama dilakukan pada percobaan hewan. Beberapa dari penelitian ini telah mendokumentasikan keefektifan NSC untuk meringankan gejala multiple sclerosis pada model tikus percobaan autoimun encephalomyelitis (EAE).

Studi-studi ini menunjukkan bahwa NSC dapat memasuki sistem saraf pusat, membentuk sel-sel otak, meningkatkan perlindungan saraf, dan mendorong remielinasi. Melihat lebih dekat peran NSC dalam regulasi imun adaptif juga mengungkapkan bahwa NSC melepaskan morfogen (protein morfogenetik tulang 4) yang mencegah pematangan sel dendritik dan mengurangi pembentukan sel T spesifik-antigen yang mengakibatkan perlindungan saraf terbatas pada model tikus EAE. Eksperimen lebih lanjut yang melibatkan transplantasi NSC yang direkayasa untuk menghasilkan IL-10 juga telah menunjukkan potensi yang ditingkatkan untuk meningkatkan efek penekan kekebalan untuk memediasi kemajuan EAE dibandingkan dengan transplantasi NSC saja (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).



Gambar 3. Karakteristik NSC. (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020)(Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).[cited 8 Desember 2022].

E. Terapi Stem Cell Dewasa

Terlepas dari keterbatasan dalam memahami diferensiasi sel punca dan pemrograman ulang iPSC, telah ada beberapa kemajuan dalam memverifikasi keamanan terapi berbasis sel punca dewasa untuk beberapa penyakit. Proses ini penting karena banyak gen yang teraktivasi dalam sel punca atau dianggap berguna dalam menginduksi pembentukan iPSC adalah protoonkogen, dan hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa terapi berbasis sel punca dapat meningkatkan risiko kanker pada pasien. Misalnya, empat faktor transkripsi yang biasa digunakan dalam pemrograman ulang iPSC Sox2, Oct4, Nanog, dan Klf4 telah dikaitkan dengan karsinogenesis, peningkatan keganasan kanker dan resistensi obat tumor dan diekspresikan secara berlebihan pada banyak kanker dan sel punca kanker. Selain itu inaktivasi gen penekan tumor seperti menunjukkan efek yang sama dengan mendorong pembentukan iPSC dengan mengorbankan peningkatan risiko tumorigenesis dan ketidakstabilan genetik (Sng & Lufkin, 2012).

F. Mesenchymal Stem Cells

MSC berasal dari sumsum tulang dan mampu memperbarui diri sendiri serta berdiferensiasi menjadi sel mesodermal, termasuk tulang rawan, tulang, jaringan adiposa, stroma, otot, jaringan ikat, dan tendon. MSC memiliki beberapa penanda pada selnya, dapat dilihat pada Gambar 4. MSC mudah diisolasi dan diperbanyak secara in vitro. Sama seperti NSC, MSC telah diterapkan dalam terapi berbagai jenis kanker (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).

Beberapa dari penelitian yang sukses ini menggunakan sel punca dewasaseperti sel induk mesenchymal (MSC) yang diturunkan dari sumsum tulang dalam uji coba erbagai terapi regeneratif. Sel-sel ini pertama kali digambarkan sebagai MSC karena kemampuannya untuk berdiferensiasi dan membentuk berbagai sel mesenkim seperti sel tulang dan tulang rawan. MSC membentuk populasi sel yang sangat heterogen, dan subset MSC yang diekstraksi dari sumsum tulang saja menampilkan berbagai morfologi seluler dan penanda antigen. Autograft MSC yang diturunkan dari sumsum manusia adalah salah satu keberhasilan pertama dalam terapi sel punca karena ada kemungkinan minimal penolakan imun karena sifat imunomodulator intrinsiknya. Selain itu, transplantasi MSC ini biasanya tidak menghasilkan pembentukan teratoma saat diuji dalam uji klinis dan relatif aman dibandingkan dengan ESC dan iPSC yang siap embentuk teratoma. Dalam salah satu studi tersebut, 41 pasien yang

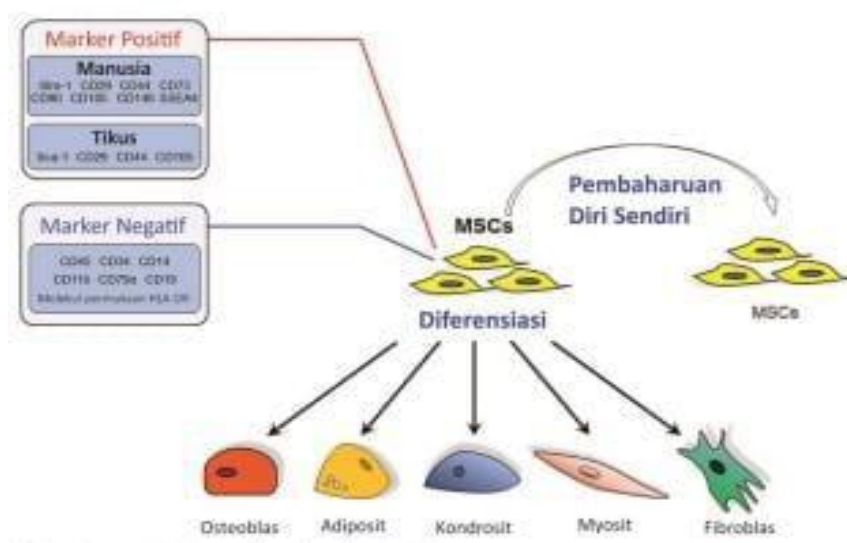
menjalani transplantasi MSC yang diturunkan dari sumsum tulang untuk perbaikan sendi diperiksa untuk tumor dan gejala infeksi antara 5 dan 137 bulan, dan tidak ada kelainan yang terdeteksi. Studi lain tentang transplantasi MSC untuk terapi ortopedi yang melibatkan beberapa ratus pasien selama 1-2 tahun juga berpendapat bahwa transplantasi ini tidak mungkin meningkatkan risiko karsinogenesis. Studi lain juga menunjukkan bahwa transplantasi MSC aman dan telah meningkatkan prognosis untuk penyakit ortopedi (Sng & Lufkin, 2012).

MSC telah menunjukkan potensi besar dalam mengobati sejumlah besar penyakit imun dan non-imun. Namun, masih ada pertanyaan besar mengenai dosis optimal MSC, rute pemberian, waktu engraft terbaik dan nasib sel setelah infus. Dengan demikian, sangat penting untuk mengeksplorasi mekanisme yang mengatur terapi berbasis MSC. Meskipun mekanisme yang seragam belum ditemukan, data yang tersedia mengungkapkan beberapa cara kerjamodel untuk efek menguntungkan dari MSC. Berdasarkan aruspemahaman, kami merangkum beberapa mekanisme kunci yang signifikan dalam terapi yang dimediasi MSC. Patut dicatat bahwa untuk penyakit tertentu, beberapa mekanisme cenderung berkontribusi secara terkoordinasi dengan efek terapeutik MSC (Wei et al., 2013).

Keamanan terapi MSCs untuk infark miokard juga telah diketahui, dan pasien menunjukkan prognosis kardiovaskular yang lebih baik. MSC juga telah digunakan dalam organogenesis untuk rekonstruksi paru. Dalam satu penelitian, MSC dan sel epitel pasien digabungkan dengan kartilago trakea yang disumbangkan dalam bioreaktor untuk membentuk cangkok fungsional yang kemudian berhasil digunakan untuk menyelamatkan fungsi paru pasien tanpa penolakan kekebalan. Baru-baru ini, metode rekayasa jaringan yang lebih baik telah mengurangi waktu yang diperlukan untuk pembuatan cangkok dari 3 bulan menjadi 3 minggu sehingga memungkinkan pasien yang membutuhkan transplantasi yang lebih mendesak untuk dirawat. Selain perannya dalam perbaikan tulang dan tulang rawan, terapi berbasis MSC lainnya juga telah dievaluasi keamanannya dan berbagai tingkat keefektifan untuk mengobati berbagai penyakit kondisi termasuk stroke, multiple sclerosis, diabetes, dan transplantasi ginjal, dalam uji klinis lainnya. MSC juga dapat diekstraksi dari jaringan adiposa dan sinovial, darah tepi, otot rangka, dan jaringan neonatal seperti tali pusat.

Jaringan adiposa merupakan sumber yang kaya MSC yang telah digunakan untuk merangsang regenerasi tulang dan jaringan tulang rawan pada manusia dan sebagian dapat memediasi efek osteoarthritis dan osteonekrosis. Penggunaan MSC adipose menguntungkan karena mereka dapat dengan mudah diekstraksi melalui sedot lemak jaringan adiposa yang merupakan prosedur invasif minimal dan dimurnikan melalui protokol yang ditetapkan. Oleh karena itu MSC adiposa dapat dianggap sebagai sumber sel induk yang layak

jika pasien tidak dapat menjalani ekstraksi MSC sumsum tulang. MSC juga dapat diisolasi dari cairan sinovial pada manusia dan hewan. Studi eksplorasi awal pada kelinci telah membuktikan bahwa pengobatan dengan MSC sinovial dapat mencegah degenerasi diskus intervertebralis. Selain itu beberapa penelitian berpendapat bahwa MSC sinovial mungkin memiliki efek terapeutik yang lebih besar dibandingkan dengan MSC yang berasal dari sumber lain karena meningkatkan kemampuan untuk berkembang biak, membedakan, menempel pada jaringan yang rusak, dan mempercepat penyembuhan pada model hewan. Beberapa kemajuan juga telah dibuat dalam rekayasa konstruksi jaringan *in vitro* untuk mempercepat implantasi MSC synovial (Sng & Lufkin, 2012).



Gambar 4. Karakteristik MSC. Schematic diagram of the characteristics of mesenchymal stem cells (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020). [cited 8 Desember 2022].

G. Hematopoietic Stem Cells

HSC, merupakan jenis sel darah yang paling primitif, sebagian besar ditemukan di sumsum tulang, dan menghasilkan sel darah matang melalui proses proliferasi dan diferensiasi. Transplantasi HSC telah dilakukan secara klinis selama lebih dari empat dekade, terutama untuk mengobati keganasan hematologis maupun defisiensi hematopoietic (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).

Sel induk hematopoietik (HSC) juga telah banyak digunakan dalam terapi eksperimental dengan studi perintis transplantasi HSC (HSCT) sejak tahun 1950-an HSC terdiri dari populasi sel induk multipoten yang sangat heterogen yang secara kolektif memiliki potensi untuk membentuk semua jenis sel darah. HSC dapat dimurnikan dari sel sumsum tulang dengan memilih sel yang memiliki berbagai penanda ekspresi seperti membran glikoprotein Sca-1 dan reseptor tirosin kinase c-Kit (CD117) dan tidak memiliki penanda diferensiasi terminal. HSCT

paling sering digunakan dalam terapi untuk berbagai kanker terkait darah dan sumsum tulang seperti leukemia dan multiple myeloma. Multiple myeloma juga telah berhasil diobati dengan kombinasi HSCT, kemoterapi, dan iradiasi total tubuh sejak tahun 1986 (Sng & Lufkin, 2012).

Pengembangan kombinasi terapi HSCT yang melibatkan obat-obatan baru seperti lenalidomide, pegylated liposomal doxorubicin, dexamethasone, dan bortezomib terus meningkatkan kelangsungan hidup bebas perkembangan dan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan pasien ini. Namun meskipun HSCTalogenik bisameningkatkan kelangsungan hidup pasien dan remisi kanker melalui induksi efek graft-versus-tumor akut (GVT), proses ini masih kurang dipahami dan mungkin melibatkan berbagai jenis sel yang ditransplantasikan termasuk sel T, sel pembunuh alami, dan sel B. Selain itu, meskipun chimerism donor penuh setelah HSCT mengurangi risiko kekambuhan dan perkembangan kanker, HSCT juga dikaitkan dengan beberapa efek samping negative (Sng & Lufkin, 2012).

H. Sel Punca Dewasa Lainnya

Banyak kategori lain yang berbeda dari sel punca alami telah diidentifikasi dan diselidiki untuk potensi terapeutiknya termasuk, sel punca payudara, sel punca usus, sel punca telinga bagian dalam, dan sel punca testis. Konsentrasi sel induk mammae dapat diperkaya dengan penyortiran sel yang diaktifkan fluoresensi dari kelenjar mammae tikus untuk sel-sel yang CD31, CD45, Ter119, Sca-1low, CD24+, dan CD49fhigh atau CD29high.

Sel punca mammae multipoten ini mampu membentuk kelenjar susu fungsional ketika ditransplantasikan pada tikus, dan sel punca mammae manusia telah diisolasi dalam upaya untuk lebih memahami karsinogenesis dan sel punca kanker. Sel induk usus dapat memediasi pemulihan parsial fungsi usus kecil setelah reseksi usus. Lebih banyak penelitian untuk menjelaskan jalur molekuler yang mengatur mekanisme regeneratif ini dapat mengarah pada pengembangan terapi gen regeneratif baru untuk meningkatkan fungsi usus pada pasien yang menderita sindrom usus pendek. Gangguan pendengaran akibat hilangnya sel rambut koklea adalah penyakit lain yang dapat diobati dengan terapi sel punca. Dalam pencarian untuk penyembuhan, sel-sel induk telinga bagian dalam telah diidentifikasi di kedua epitel dorsal kanal koklea dan epitel sensorik utrikulus dewasa (Sng & Lufkin, 2012).

Studi yang sedang berlangsung ini menunjukkan upaya berkelanjutan untuk mengidentifikasi nenek moyang potensial untuk pemulihan pendengaran dan pengatur molekuler yang memandu proses ini. Transplantasi sel induk testis telah berhasil digunakan untuk mengembalikan kesuburan pada model hewan tikus, babi, dan kambing dan membantu dalam penciptaan hewan transgenik. Kemajuan lebih lanjut di bidang ini dapat menghasilkan

terapi untuk menjaga kesuburan pasien kanker yang tidak subur karena efek samping dari kemoterapi dan terapi radiasi. Kesimpulannya studi ini menunjukkan bahwa sambil memastikan keamanan terapi sel punca dewasa tetap menjadi perhatian utama, yang melekat kapasitas regeneratif batang dewasareservoir sel dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan medis yang ada (Sng & Lufkin, 2012).

I. Sifat-Sifat Sel Punca

Sel punca memiliki sifat immunosupresif, sifat antitumor, dan migrasi. Sel punca mengekspresikan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengatur jalur imun bawaan dan seluler pejamu, yang bisa dimanipulasi untuk menghindari respons imun dan bertindak sebagai agen pengiriman seluler. Sel punca juga bisa menghasilkan faktor-faktor, seperti C-C chemokine ligand-2 (CCL2) / monocytes chemoattractant protein1 (MCP-1), dan berinteraksi dengan sel tumor, mengubah fenotip sel tumor dan memberikan efek antitumor.² Banyak sel punca manusia yang memiliki sifat intrinsik tumor-tropik yang berasal dari interaksi chemokine sel kanker. Hal ini ditunjukkan pada model tikus xenograft, dimana terjadi migrasi sel punca ke arah tumor. Kemungkinan mekanisme migrasi sel punca telah dipelajari secara luas. Migrasi NSC menuju fokus tumor dipicu oleh hipoksia, yang mengaktifkan ekspresi chemoattractants.

Berbagai reseptor chemokine dan faktor pertumbuhan yang diekspresikan MSC dapat berperan dalam pengarahan menuju tumor. Stromal cells-derived factor 1 (SDF1) / aksis CXC Chemokine Receptor 4 (CXCR4) memainkan peran utama dalam migrasi berbagai sel punca. Untuk meningkatkan pengarahan menuju target tumor, sel punca telah direkayasa untuk meningkatkan tingkat reseptor hemokine, atau jaringan target telah dimanipulasi untuk melepaskan lebih banyak chemokine. Pada MSC dengan ekspresi berlebih CXCR4, akan memicu migrasi MSC ke arah sel glioma lebih efektif dibandingkan kontrol dengan model tikus yang tertanam glioma manusia. Pelepasan terkontrol chemokine dari berbagai biomaterial meningkatkan perekrutan sel punca ke arah mereka (Wijaya & Gondhowiardjo, 2020).

J. Faktor Risiko

Risiko yang terkait dengan terapi sel punca bergantung pada banyak faktor risiko. Risiko didefinisikan sebagai kombinasi dari kemungkinan terjadinya bahaya dan tingkat keparahan bahaya itu. Faktor risiko atau bahaya didefinisikan sebagai potensi sumber

bahaya. Contoh faktor risiko adalah jenis sel punca yang digunakan, riwayat pengadaan dan kulturnya, tingkat manipulasi dan tempat penyuntikan. Karena berbagai faktor risiko, risiko yang terkait dengan produk obat berbasis sel punca yang berbeda mungkin juga sangat berbeda. Untuk penilaian manfaat/risiko yang memadai dari produk obat berbasis sel punca, semua risiko penting yang teridentifikasi (yaitu risiko atau efek samping yang teridentifikasi dalam pengalaman klinis) serta potensi/risiko teoretis (mis. masalah keamanan nonklinis) yang belum diamati dalam pengalaman klinis) harus dievaluasi secara menyeluruh (Herberts et al., 2011).

1. Pembentukan tumor

Fitur sel punca menyerupai beberapa fitur sel kanker, seperti rentang hidup yang panjang, resistensi relatif apoptosis dan kemampuan untuk bereplikasi untuk waktu yang lama. Potensi sel punca (pluri- atau multipoten) merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap risiko pembentukan tumor. Namun potensi tumorigenik produk obat berbasis sel punca juga bergantung pada faktor risiko intrinsik dan ekstrinsik lainnya, seperti tempat pemberian (yaitu lingkungan lokal sel punca pada penerima) dan kebutuhan untuk kultur in vitro. Manipulasi sel juga dapat berkontribusi pada potensi tumorigenic.

Baru-baru ini seorang pasien ataksia telangiectasia lakilaki berusia 13 tahun didiagnosis dengan tumor otak multifokal yang berasal dari donor 4 tahun setelah menerima transplantasi sel induk saraf. Tumor yang dibiopsi didiagnosis sebagai neoplasma glioneuronal. Analisis menunjukkan bahwa tumor itu berasal dari bukan inang yang menunjukkan bahwa itu berasal dari sel induk saraf yang ditransplantasikan. Analisis mikrosatelit dan HLA menunjukkan bahwa tumor berasal dari setidaknya dua donor.⁴¹ Sel induk saraf yang digunakan berasal dari jaringan periventrikular dari janin yang diaborsi pada minggu ke 8-12. Populasi sel digunakan setelah 3-4 pasase dengan total lama kultur dalam 12-16 hari. $50-100 \times 10^6$ sel, diperoleh dari 1-2 janin diberikan pada setiap pengobatan dalam 2-3 cc, baik dengan injeksi langsung ke materi putih serebelar dengan prosedur bedah saraf terbuka atau dengan injeksi ke CSF pasien dengan pungsi lumbal. Meskipun hanya janin kariotipikal normal yang digunakan untuk isolasi dan persiapan sel punca saraf janin, detail sel setelah kultur masih kurang. Laporan kasus anekdot ini mengilustrasikan bahwa risiko pembentukan tumor sel punca tidak teoretis dan harus dipertimbangkan dengan hati-hati (Herberts et al., 2011).

2. Respon imun

Administrasi sel induk dapat mempengaruhi sistem kekebalan inang. Sel-sel yang diberikan dapat secara langsung menginduksi respon imun atau mungkin memiliki efek modulasi pada sistem kekebalan tubuh. Kedua sel turunan ESC dan terutama MSC telah dilaporkan memiliki keistimewaan kekebalan dan memiliki potensi imunogenik yang rendah. Konsekuensinya, pemberian alogenik mungkin memerlukan pengurangan atau bahkan tanpa penekanan kekebalan.. Khususnya dalam kasus sel yang tidak dimaksudkan untuk digunakan untuk fungsi atau fungsi esensial yang sama pada penerima seperti pada donor (penggunaan non-homolog) atau bila diberikan pada tempat non-fisiologis, imunogenisitas sel dapat mengubah dan dengan demikian tetap tak terduga. Pengenalan kekebalan terhadap sel-sel yang diberikan sangat penting ketika sel-sel tersebut non-autologus. Terbukti, pencocokan HLA yang hati-hati antara donor dan penerima dapat mengurangi risiko penyakit Graftversus-Host (GVHD), tetapi seringkali tidak dapat dicapai dengan mudah (Herberts et al., 2011).

Penolakan cangkok dapat menyebabkan hilangnya fungsi sel yang diberikan dan akibatnya mengganggu aktivitas terapeutik. Penggunaan penekan kekebalan dapat membatasi risiko ini, tetapi dapat menimbulkan reaksi merugikan terkait obat. Strategi lain untuk mencegah penolakan kekebalan dari sel yang ditransplantasikan telah diusulkan dan dapat mencakup sel perbankan ESC, iPSC atau bahkan SSC dengan latar belakang kompleks histokompatibilitas utama yang ditentukan atau memanipulasi sel induk secara genetik untuk mengurangi atau secara aktif melawan penolakan kekebalan. Efek modulasi imun dari ESC dan MSC telah dijelaskan dalam banyak laporan, sebagian besar menggambarkan percobaan *in vitro*. MSC telah dideskripsikan untuk menekan proliferasi sel T, menghambat diferensiasi monosit dan sel CD34⁺ darah tali pusat menjadi DC myeloid imatur, memengaruhi fungsi DC (memiringkan DC matur ke keadaan imatur). Menghambat produksi TNF, meningkatkan produksi IL-10), dan menghambat proliferasi dan sitotoksitas sel NK istirahat dan produksi sitokinnya. Efek langsung MSC pada sel B masih diperdebatkan (hasil yang bertentangan), namun sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa MSC dapat menghambat proliferasi dan/atau diferensiasi sel B *in vitro*.

Baru-baru ini, penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa ekstrak ESC manusia dan tikus mempertahankan sifat modulasi imun dari ESC dan faktor turunan ESC dapat menghambat pematangan dan fungsi mDC manusia. *In vivo* kontrol atau pembatasan GVHD oleh MSC telah dilaporkan baik pada manusia dan model hewan. Dalam sebuah

studi klinis kecil, kotransplantasi MSC dengan HSC dari saudara kandung yang identik dengan HLA, frekuensi penurunan yang diamati pada GVHD (akut dan kronis) disertai dengan peningkatan frekuensi kekambuhan dari pengobatan keganasan hematologis. Efek penekan kekebalan MSC juga telah diamati pada model hewan rheumatoid arthritis. Selain itu, MSC telah terbukti menekan proliferasi limfosit menjadi antigen alogenetik atau xenogenik yang mengarah ke penerimaan tanaman allo/xenotrans pada model hewan. Dalam studi klinis MSC telah digunakan untuk memfasilitasi pengikatan HSC dan menurunkan GVHD (Herberts et al., 2011).

3. Agen adventif

Pengujian untuk agen adventif akan meningkatkan keamanan produk obat berbasis sel punca. Hal ini mungkin dapat dilakukan untuk produk yang jumlah selnya tidak terbatas, misalnya untuk jalur sel ESC atau iPSC dengan kapasitas pembaruan diri yang tidak terbatas. Namun untuk batch sel yang disiapkan secara individual atau persiapan SSC mungkin tidak ada bahan yang cukup untuk menguji keberadaan agen adventif dan untuk merawat pasien. Aspek lain dari keamanan virus adalah kerentanan pasien terhadap kontraksi atau pengaktifan kembali virus (laten) karena penekanan kekebalan yang diperlukan untuk beberapa jenis terapi sel punca. Dalam kasus terapi sel induk alogenetik, penggunaan agen penekan kekebalan mungkin diperlukan yang mengarah ke sistem kekebalan inang (parah) yang dikompromikan. Dalam transplantasi HSC, transplantasi sel punca alogenetik sering diperumit oleh reaktivasi virus herpes yang menunjukkan bahwa aktivasi virus bukan hanya risiko teoretis (Herberts et al., 2011).

4. Faktor risiko lainnya

Ada beberapa faktor risiko lain yang perlu dipertimbangkan sebelum aplikasi klinis (stem) cell. Untuk sebagian besar faktor ini, hanya tersedia bukti ilmiah yang terbatas. Pencangkokan Biodistribusi / Ektopik Faktor risiko penting adalah distribusi (bio) sel punca yang diberikan. MSC dikenal sebagai rumah bagi jaringan tertentu misalnya sumsum tulang, otot, atau limpa, terutama ketika jaringan rusak atau dalam kondisi patologis seperti iskemia atau kanker. Faktor risiko lain yang terkait dengan penggunaan sel punca mungkin adalah tingginya jumlah sel potensial yang diperlukan untuk efek menguntungkan. Secara umum tidak diketahui berapa banyak sel yang dibutuhkan, namun mengingat tingkat retensi (sangat) rendah dan kemungkinan kelangsungan hidup sel yang rendah, sejumlah besar sel mungkin diperlukan untuk mendapatkan manfaat klinis maksimal. Injeksi sel

terkonsentrasi ke dalam jaringan mungkin memiliki efek yang tidak diinginkan. Sel dapat membentuk agregat, terutama jika digeser dengan melewati jarum kecil.

Mungkin juga ada risiko yang terkait dengan terapi sel punca tertentu. Contohnya adalah penggunaan terapi sel induk dalam pengobatan infark miokard (MI). Salah satu masalah keamanan utama adalah terjadinya aritmia. Ini terlihat di beberapa, tetapi tidak semua percobaan menggunakan terapi berbasis sel punca dalam pengobatan gagal jantung atau infark miokard. Jenis sel yang digunakan dan rute pemberian dapat mempengaruhi risiko aritmia. Aritmia ini mungkin disebabkan oleh kopling sel-sel yang buruk, diferensiasi yang tidak lengkap (terlihat secara *in vitro* dengan MSC), keadaan MSC yang tidak dapat dieksitasi, atau distribusi potensial aksi yang heterogen. Pada prinsipnya, terapi sel di jantung dapat diprediksi memiliki banyak efek listrik, beberapa potensi destabilisasi dan lainnya jelas bermanfaat. Karakteristik klinis donor dan penerima Terbukti, jika sel punca alogenik digunakan ada risiko penolakan jaringan sel punca yang mungkin (sebagian) diatasi dengan pencocokan donor-pasien, dengan sistem imunologis (Herberts et al., 2011).

4. KESIMPULAN

Bidang pengobatan sel punca mengalami perkembangan pesat, namun banyak terapi potensial masih berada pada tahap teoretis atau terbatas pada keberhasilan uji coba hewan yang belum tentu dapat diterjemahkan langsung ke dalam terapi manusia yang aman dan efektif. Keterbatasan penting dalam uji klinis manusia, seperti jumlah pasien yang kecil dan durasi penelitian yang singkat, menyulitkan penilaian risiko jangka panjang, termasuk potensi karsinogenik. Selain itu, kemampuan diagnostik yang terbatas terhadap penyebab gejala yang kompleks serta kurangnya tes untuk mengidentifikasi perbedaan antar individu telah menyebabkan penerapan terapi generik pada populasi pasien yang heterogen. Hal ini menegaskan pentingnya pengembangan alat diagnostik yang mampu mengidentifikasi faktor genetik dan epigenetik unik pada setiap pasien, guna memaksimalkan efektivitas terapi sel punca yang disesuaikan secara individual.

Terapi kombinasi yang mengintegrasikan berbagai pendekatan, seperti transplantasi sel induk, manipulasi jalur molekuler intraseluler, dan modifikasi epigenetik yang terarah, menjadi strategi penting untuk menjamin keamanan dan efektivitas terapi sel punca di masa mendatang. Untuk mencapai hal tersebut, diperlukan studi mendalam terhadap variasi genetik dan

epigenetik dalam populasi sel punca yang tampaknya homogen, serta analisis terhadap dampak setiap variasi terhadap diferensiasi, proliferasi, dan pluripotensi.

Kesimpulan ini diperoleh melalui pendekatan kualitatif dengan metode studi pustaka, yang memungkinkan penelusuran dan sintesis sistematis terhadap literatur ilmiah terkini. Melalui analisis konseptual terhadap berbagai sumber akademik, penelitian ini menegaskan bahwa meskipun banyak penemuan perintis telah mengubah cara kita memahami fungsi sel punca, masih diperlukan penelitian lanjutan yang ekstensif sebelum penguasaan penuh terhadap manipulasi sel punca untuk potensi terapeutik maksimum dapat diwujudkan.

DAFTAR REFERENSI

- Ades, L., Guardiola, P., & Socie, G. (2002). Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: New insight and current problems. *Blood Reviews*, 16, 135–146.
- Aharonowiz, M., Einstein, O., Fainstein, N., et al. (2008). Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 3(9), e3145.
- Ahmed, A. I., Zaben, M., & Gray, W. P. (2011). Stem cells in the adult human brain. *British Journal of Neurosurgery*, 25(1), 28–37.
<https://doi.org/10.3109/02688697.2010.525264>
- Amariglio, N., Hirshberg, A., Scheithauer, B. W., et al. (2009). Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Medicine*, 6, e1000029.
- Ando, W., Tateishi, K., Katakai, D., et al. (2008). In vitro generation of a scaffold-free tissue-engineered construct (TEC) derived from human synovial mesenchymal stem cells: Biological and mechanical properties and further chondrogenic potential. *Tissue Engineering Part A*, 14(12), 2041–2049.
- Anokye-Danso, F., Trivedi, C. M., Jühr, D., et al. (2011). Highly efficient miRNA-mediated reprogramming of mouse and human somatic cells to pluripotency. *Cell Stem Cell*, 8(4), 376–388.
- Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., et al. (2012). Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 366(19), 1782–1791.
- Bae, D., Mondragon-Teran, P., Hernandez, D., et al. (2012). Hypoxia enhances the generation of retinal progenitor cells from human induced pluripotent and embryonic stem cells. *Stem Cells and Development*, 21(8), 1344–1355.
- Baiguera, S., Jungebluth, P., Burns, A., et al. (2010). Tissue-engineered human tracheas for in vivo implantation. *Biomaterials*, 31(34), 8931–8938.

- Bar-Nur, O., Russ, H. A., Efrat, S., & Benvenisty, N. (2011). Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human pancreatic islet beta cells. *Cell Stem Cell*, 9(1), 17–23.
- Barrett, R. M., & Wood, M. A. (2008). Beyond transcription factors: The role of chromatin-modifying enzymes in regulating transcription required for memory. *Learning & Memory*, 15(7), 460–467.
- Ben-David, U., Benvenisty, N., & Mayshar, Y. (2010). Genetic instability in human induced pluripotent stem cells: Classification of causes and possible safeguards. *Cell Cycle*, 9(23), 4603–4604.
- Ben-David, U., Mayshar, Y., & Benvenisty, N. (2011). Large-scale analysis reveals acquisition of lineage-specific chromosomal aberrations in human adult stem cells. *Cell Stem Cell*, 9(2), 97–102.
- Bernardo, M. E., Zaffaroni, N., Novara, F., et al. (2007). Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Research*, 67(19), 9142–9149.
- Brinster, R. L., & Avarbock, M. R. (1994). Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(24), 11303–11307.
- Brundin, L., Brismar, H., Danilov, A. I., Olsson, T., & Johansson, C. B. (2003). Neural stem cells: A potential source for remyelination in neuroinflammatory disease. *Brain Pathology*, 13(3), 322–328.
- Burks, J. Y., et al. (2010). Mesenchymal stem cells overexpressing IFN- β inhibit breast cancer growth and metastases through Stat3 signaling in a syngeneic tumor model. *Cancer Microenvironment*, 3(1), 83–95.
- Caplan, A. I. (1991). Mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research*, 9(5), 641–650.
- Centeno, C. J., Schultz, J. R., Cheever, M., et al. (2011). Safety and complications reporting update on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 6(4), 368–378.
- Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., & Middleton, J. (2007). Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 25(11), 2739–2749.
- Chen, G., Hu, Y. R., Wan, H., et al. (2010). Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells and Schwann cells. *Chinese Medical Journal*, 123(17), 2424–2431.
- Chin, M. H., Mason, M. J., Xie, W., et al. (2009). Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell*, 5(1), 111–123.
- Connick, P., Kolappan, M., Crawley, C., et al. (2012). Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: An open-label phase 2a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*, 11(2), 150–156.

- Coppes, R. P., Baumann, M., Krause, M., & Hill, R. P. (2020). [Title not provided]. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*, 11(1), 24–31.
- De Ugarte, D. A., Alfonso, Z., Zuk, P. A., et al. (2003). Differential expression of stem cell mobilization-associated molecules on multi-lineage cells from adipose tissue and bone marrow. *Immunology Letters*, 89(2–3), 267–270.
- Dey, D., Saxena, M., Paranjape, A. N., et al. (2009). Phenotypic and functional characterization of human mammary stem/progenitor cells in long term culture. *PLoS ONE*, 4(4), e5329.
- Djouad, F., Ponce, P., Bony, C., Tropel, P., Apparailly, F., Sany, J., Noël, D., & Jorgensen, C. (2003). Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*, 102(10), 3837–3844.
- Dobrinski, I. (2005). Germ cell transplantation and testis tissue xenografting in domestic animals. *Animal Reproduction Science*, 89(1–4), 137–145.
- Dubois, S. G., Floyd, E. Z., Zvonic, S., et al. (2008). Isolation of human adipose-derived stem cells from biopsies and liposuction specimens. *Methods in Molecular Biology*, 449, 69–79.
- European Medicines Agency. (2005). *Guideline on risk management systems for medical products for human use* (EMA/CHMP/96268/2005). <http://www.ema.europa.eu>
- Feng, B., Ng, J. H., Heng, J. C. D., & Ng, H. H. (2009). Molecules that promote or enhance reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 4(4), 301–312.
- Fernand, J. P., Ravaud, P., Chevret, S., et al. (1995). High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Preliminary results of a randomized trial involving 167 patients. *Stem Cells*, 13(Suppl. 2), 156–159.
- Harrison, N. J. (2012). Genetic instability in neural stem cells: An inconvenient truth? *The Journal of Clinical Investigation*, 122(2), 484–486.
- Herberts, C. A., Kwa, M. S. G., & Hermesen, H. P. H. (2011). *Risk factors in the development of stem cell therapy* (pp. 1–14). [Jenis publikasi atau sumber perlu ditambahkan, misalnya: Technical report, atau jurnal jika ada].
- Hobley, G., McKelvie, J. C., Harmer, J. E., et al. (2012). Development of rationally designed DNA N6 adenine methyltransferase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(9), 3079–3082.
- Honaramooz, A., Behboodi, E., Megee, S. O., et al. (2003). Fertility and germline transmission of donor haplotype following germ cell transplantation in immunocompetent goats. *Biology of Reproduction*, 69(4), 1260–1264.
- Hu, R., Zuo, Y., Zuo, L., et al. (2011). KLF4 expression correlates with the degree of differentiation in colorectal cancer. *Gut and Liver*, 5(2), 154–159.
- Huang, J. I., Kazmi, N., Durbhakula, M. M., Hering, T. M., Yoo, J. U., & Johnstone, B. (2005). Chondrogenic potential of progenitor cells derived from human bone marrow and adipose tissue: A patient-matched comparison. *Journal of Orthopaedic Research*, 23(6), 1383–1389.
- Induced pluripotent stem cells (iPSC): Meaning, function and significance. (2016). *Jagran Josh*. <https://www.jagranjosh.com/generalknowledge/induced-pluripotent-stem-cells-ipsc-1550750764-1>

- Ishida, T., Hishizawa, M., Kato, K., et al. (in press). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: A nationwide retrospective study. *Blood*.
- Jakubowiak, A. J., Griffith, K. A., Reece, D. E., et al. (2011). Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: A phase 1/2 Multiple Myeloma Research Consortium trial. *Blood*, 118(3), 535–543.
- Janin, A., Murata, H., Leboeuf, C., et al. (2009). Donor-derived oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 113(8), 1834–1840.
- Jiang, R., Han, Z., Zhuo, G., et al. (2011). Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: A pilot study. *Frontiers of Medicine*, 5(1), 94–100.
- Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., Risling, M., Lendahl, U., & Frisén, J. (1999). Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*, 96(1), 25–34.
- Karnoub, A. E., Dash, A. B., Vo, A. P., et al. (2007). Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*, 449(7162), 557–563.
- Kim, K., Doi, A., Wen, B., et al. (2010). Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature*, 467(7313), 285–290.
- Knoepfler, P. S. (2009). Deconstructing stem cell tumorigenicity: A roadmap to safe regenerative medicine. *Stem Cells*, 27(5), 1050–1056.
- Koyama, N., Okubo, Y., Nakao, K., et al. (2011). Pluripotency of mesenchymal cells derived from synovial fluid in patients with temporomandibular joint disorder. *Life Sciences*, 89(19–20), 741–747.
- Krizhanovsky, V., & Lowe, S. W. (2009). Stem cells: The promises and perils of p53. *Nature*, 460(7259), 1085–1086.
- Lee, J. S., Hong, J. M., Moon, G. J., Lee, P. H., Ahn, Y. H., & Bang, O. Y. (2010). A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*, 28(6), 1099–1106.
- Leis, O., Eguirara, A., Lopez-Arribillaga, E., et al. (2012). Sox2 expression in breast tumours and activation in breast cancer stem cells. *Oncogene*, 31(11), 1354–1365.
- Li, H. C., Sotirov, C., Rogers, A. B., & Houghton, J. M. (2006). Stem cells and cancer: Evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. *World Journal of Gastroenterology*, 12(3), 363–371.
- Li, H., Liu, H., & Heller, S. (2003). Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nature Medicine*, 9(10), 1293–1299.
- Lister, R., Pelizzola, M., Kida, Y. S., et al. (2011). Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 471(7336), 68–73.
- Lokhorst, H. M., Sonneveld, P., Cornelissen, J. J., et al. (1999). Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphalan (IDM) followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 23(4), 317–322.
- Macchiarini, P., Jungebluth, P., Go, T., et al. (2008). Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *The Lancet*, 372(9655), 2023–2030.

- Martin, M. J., Muotri, A., Gage, F., & Varki, A. (2005). Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nature Medicine*, 11, 228–232.
- McCarthy, P. L., Owzar, K., Hofmeister, C. C., et al. (2012). Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 366(19), 1770–1781.
- Meza-Zepeda, L. A., Noer, A., Dahl, J. A., et al. (2008). High-resolution analysis of genetic stability of human adipose tissue stem cells cultured to senescence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12(2), 553–563.
- Miyamoto, T., Muneta, T., Tabuchi, T., et al. (2010). Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Research & Therapy*, 12(6), R206.
- Müller-Sieburg, C. E., Cho, R. H., Thoman, M., Adkins, B., & Sieburg, H. B. (2002). Deterministic regulation of hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Blood*, 100(4), 1302–1309.
- Nakajima, H., Fukazawa, K., Wakabayashi, Y., et al. (2012). Withania somnifera extract attenuates stem cell factor-stimulated pigmentation in human epidermal equivalents through interruption of ERK phosphorylation within melanocytes. *Journal of Natural Medicines*, 66(3), 435–446.
- Nakatsuji, N., Nakajima, F., & Tokunaga, K. (2008). HLA-haplotype banking and iPS cells. *Nature Biotechnology*, 26, 739–740.
- Nasef, A., Ashammakhi, N., & Fouillard, L. (2008). Immunomodulatory effect of mesenchymal stromal cells: possible mechanisms. *Regenerative Medicine*, 3, 531–546.
- National Institutes of Health. (2006). *Embryonic stem cells*.
https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter1.htm
- Nauta, A. J., & Fibbe, W. E. (2007). Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*, 110(10), 3499–3506.
- Neri, M., Ricca, A., di Girolamo, I., et al. (2011). Neural stem cell gene therapy ameliorates pathology and function in a mouse model of globoid cell leukodystrophy. *Stem Cells*, 29(10), 1559–1571.
- Neumann, J., Bahr, F., Horst, D., et al. (2011). SOX2 expression correlates with lymph-node metastases and distant spread in right-sided colon cancer. *BMC Cancer*, 11, 518.
- Neurotherapy, M., & Hospital, M. G. (2013). Therapeutic efficacy and fate of bimodal engineered stem cells [Abstract]. *Journal of...*, 1706–1714.
- Newman, A. M., & Cooper, J. B. (2010). Lab-specific gene expression signatures in pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 7(2), 258–262.
- Nussbaum, J., Minami, E., Laflamme, M. A., Virag, J. A. I., Ware, C. B., Masino, A., Muskheli, V., Pabon, L., Reinecke, H., & Murry, C. E. (2007). Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: Teratoma formation and immune response. *FASEB Journal*, 21(6), 1345–1357.
- Onder, T. T., Kara, N., Cherry, A., et al. (2012). Chromatin-modifying enzymes as modulators of reprogramming. *Nature*, 483(7391), 598–602.

- Pak, J. (2011). Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: A case series. *Journal of Medical Case Reports*, 5, 296.
- Pandya, A. Y., Talley, L. I., Frost, A. R., et al. (2004). Nuclear localization of KLF4 is associated with an aggressive phenotype in early-stage breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 10(8), 2709–2719.
- Pevsner-Fischer, M., Levin, S., & Zipori, D. (2011). The origins of mesenchymal stromal cell heterogeneity. *Stem Cell Reviews and Reports*, 7(3), 560–568.
- Pluchino, S., Quattrini, A., Brambilla, E., et al. (2003). Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature*, 422(6933), 688–694.
- Pluchino, S., Zanotti, L., Rossi, B., et al. (2005). Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature*, 436(7048), 266–271.
- Portnow, J., Synold, T. W., Badie, B., Tirughana, R., Lacey, S. F., Apuzzo, M. D., et al. (2017). Neural stem cells–based anticancer gene therapy: A first-in-human study in recurrent high-grade glioma patients. *Clinical Cancer Research*, 23(??), 2951–2961.
- Posner, I., Engel, M., Gazit, A., & Levitzki, A. (1994). Kinetics of inhibition by tyrphostins of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and analysis by a new computer program. *Molecular Pharmacology*, 45(4), 673–683.
- Prokhorova, T. A., Harkness, L. M., Frandsen, U., Ditzel, N., Schröder, H. D., Burns, J. S., & Kassem, M. (2009). Teratoma formation by human embryonic stem cells is site dependent and enhanced by the presence of Matrigel. *Stem Cells and Development*, 18(1), 47–54.
- Robinton, D. A., & Daley, G. Q. (2012). The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature*, 481(7381), 295–305.
- Rodriguez, J., Sheets, K. T., & Hingtgen, S. D. (2016). Neural stem cells therapy for cancer. *Methods*, 99, 37–43.
- Rossi, L., Challen, G. A., Sirin, O., et al. (2011). Hematopoietic stem cell characterization and isolation. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 750, Part 2, pp. 47–59). Humana Press.
- Saha, B., Jaber, M., & Gaillard, A. (2012). Potentials of endogenous neural stem cells in cortical repair. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6, 14.
- Sakaguchi, Y., Sekiya, I., Yagishita, K., & Muneta, T. (2005). Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: Superiority of synovium as a cell source. *Arthritis & Rheumatism*, 52(8), 2521–2529.
- Schreml, S., Babilas, P., Fruth, S., et al. (2009). Harvesting human adipose tissue-derived adult stem cells: Resection versus liposuction. *Cytotherapy*, 11(7), 947–957.
- Sekiya, I., Muneta, T., Koga, H., et al. (2011). Articular cartilage regeneration with synovial mesenchymal stem cells. *Clinical Calcium*, 21(6), 879–889.
- Shah, K. (2012). Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(8), 739–748. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.06.010>

- Shih, C. C., Forman, S. J., Chu, P., & Slovak, M. (2007). Human embryonic stem cells are prone to generate primitive, undifferentiated tumors in engrafted human fetal tissues in severe combined immunodeficient mice. *Stem Cells and Development*, 16(6), 893–902.
- Shihabuddin, L. S., & Cheng, S. H. (2011). Neural stem cell transplantation as a therapeutic approach for treating lysosomal storage diseases. *Neurotherapeutics*, 8(4), 659–667.
- Shirasaka, T., Ukai, W., Yoshinaga, T., et al. (2011). Promising therapy of neural stem cell transplantation for FASD model—Neural network reconstruction and behavior recovery. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, 46(6), 576–584.
- Siatskas, C., Payne, N. L., Short, M. A., et al. (2010). A consensus statement addressing mesenchymal stem cell transplantation for multiple sclerosis: It's time! *Stem Cell Reviews and Reports*, 6(4), 500–506.
- Sng, J., & Lufkin, T. (2012). Emerging stem cell therapies: Treatment, safety, and biology. *Stem Cells International*, 2012, Article ID 521343. <https://doi.org/10.1155/2012/521343>
- Stadtfeld, M., Brennand, K., & Hochedlinger, K. (2008). Reprogramming of pancreatic β cells into induced pluripotent stem cells. *Current Biology*, 18(12), 890–894.
- Stingl, J., Eirew, P., Ricketson, I., et al. (2006). Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature*, 439(7079), 993–997.
- Stuckey, D. W. (2014). Stem cell-based therapies for cancer treatment: Separating hope from hype. *Nature Reviews Cancer*, 14(?), 1–10.
- Sundin, M., Örvell, C., Rasmusson, I., Sundberg, B., Ringdén, O., & Le Blanc, K. (2006). Mesenchymal stem cells are susceptible to human herpesviruses, but viral DNA cannot be detected in the healthy seropositive individual. *Bone Marrow Transplantation*, 37, 1051–1059.
- Tan, J., Wu, W., Xu, X., et al. (2012). Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: A randomized controlled trial. *JAMA*, 307(11), 1169–1177.
- Tesio, M., Golan, K., Corso, S., et al. (2011). Enhanced c-Met activity promotes G-CSF-induced mobilization of hematopoietic progenitor cells via ROS signaling. *Blood*, 117(2), 419–428.
- Thomas, E. D., Lochte, H. L., Lu, W. C., & Ferrebee, J. W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 257(11), 491–496.
- Varma, H. S., Dadarya, B., & Vidyarthi, A. (2010). The new avenues in the management of osteoarthritis of knee—stem cells. *Journal of the Indian Medical Association*, 108(9), 583–585.
- Wakitani, S., Nawata, M., Tensho, K., Okabe, T., Machida, H., & Ohgushi, H. (2007). Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: Three case reports involving nine defects in five knees. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 1(1), 74–79.
- Wakitani, S., Okabe, T., Horibe, S., et al. (2011). Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints

- followed for up to 11 years and 5 months. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 5(2), 146–150.
- Ware, C. B., Wang, L., Mechem, B. H., et al. (2009). Histone deacetylase inhibition elicits an evolutionarily conserved self-renewal program in embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 4(4), 359–369.
- Warren, L., Manos, P. D., Ahfeldt, T., et al. (2010). Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*, 7(5), 618–630.
- Wei, X., Yang, X., Han, Z. P., Qu, F. F., Shao, L., & Shi, Y. F. (2013). Mesenchymal stem cells: A new trend for cell therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(6), 747–754. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.50>
- Werbowski-Ogilvie, T. E., Bosse, M., Stewart, M., Schnerch, A., Ramos-Mejia, V., Rouleau, A., Wynder, T., Smith, M. J., Dingwall, S., Carter, T., et al. (2009). Characterization of human embryonic stem cells with features of neoplastic progression. *Nature Biotechnology*, 27(1), 91–97.
- Wijaya, H. M., & Gondhowiardjo, S. A. (2020). Perkembangan terapi sel punca pada kanker solid. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*, 11(1), 24–31. <https://doi.org/10.32532/jori.v11i1.111>
- Xiao, J., Mu, J., Liu, T., & Xu, H. (2017). Dig the root of cancer: targeting cancer stem cells therapy [Review]. *Journal of Medical Discovery*, (April), 1–??.
- Yang, J., Song, T., Wu, P., et al. (2012). Differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow to sinus node-like cells. *Molecular Medicine Reports*, 5(1), 108–113.
- Yoshida, Y., Takahashi, K., Okita, K., Ichisaka, T., & Yamanaka, S. (2009). Hypoxia enhances the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 5(3), 237–241.
- Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., et al. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 318(5858), 1917–1920.
- Zhang, C.-L., Huang, T., Wu, B.-L., He, W.-X., & Liu, D. (2017). Stem cells in cancer therapy: Opportunities and challenges. *Oncotarget*, 8(43), 75756–75766.
- Zhang, Y., Khan, D., Delling, J., et al. (2012). Mechanisms underlying the osteo- and adipo-differentiation of human mesenchymal stem cells. *The Scientific World Journal*, 2012, Article 793823.