



## TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

# POTENSI TERAPI GENETIK BERBASIS MESENCHYMAL BETA-STEM CELL SECARA AUTOLOGOUS PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE I

Diajeng Aesya Mutiara Firdausy<sup>1\*</sup>, Nofiana Ayu Risqiana Sari<sup>2</sup>, Ima Arum Lestarini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>2</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>3</sup> Staff Pengajar Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*Korespondensi:  
diajengaesya@gmail.

### Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronik ditandai dengan kadar glukosa darah meningkat yang disebabkan oleh penurunan atau defisiensi insulin. Penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan global yang menjadi perhatian dunia. Berbagai komplikasi serius yang disebabkan oleh diabetes termasuk penyakit pada jantung, mata, ginjal, pembuluh darah dan saraf. Gangguan peningkatan kadar gula darah pada diabetes melitus tipe 1 disebabkan kerusakan sel beta pankreas sehingga hormon insulin tidak dapat diproduksi. Salah satu pengembangan terapi yang dapat digunakan adalah terapi berbasis Mesenchymal Stem Cell secara autologous. Meskipun terdapat kelemahan pada terapi pengembangan ini, kelebihan yang didapatkan terbukti efektif dalam mengurangi bahkan tidak memerlukan insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 1.

**Kata kunci :** Mesenchymal Beta-Stem Cell, Autologous, Diabetes Melitus tipe 1

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan total 422 juta kasus diseluruh dunia pada tahun 2014<sup>1</sup>. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronik dengan tanda adanya kadar glukosa darah meningkat yang disebabkan oleh penurunan atau defisiensi insulin<sup>2</sup>. Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi serius termasuk pada jantung, mata, ginjal, pembuluh darah serta saraf<sup>3</sup>. Berdasarkan data yang dikutip dari Organisasi International Diabetes Federation, diperkirakan terdapat 463 juta orang dengan rentang usia 20-79 tahun menderita diabetes di dunia pada tahun 2019. Angka ini pun diprediksi akan mengalami peningkatan mencapai 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045<sup>4</sup>. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu diabetes melitus tipe I dan diabetes melitus tipe 2.

Diabetes melitus tipe I merupakan gangguan peningkatan kadar gula darah akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga hormon

insulin tidak dapat diproduksi. Hormon insulin merupakan hormon penting yang dihasilkan pankreas dan berperan dalam mencerna gula darah. Oleh karena itu, penderita diabetes melitus tipe I membutuhkan terapi berupa intake insulin dari luar tubuh<sup>5</sup>. Terapi pemberian insulin eksogen dapat meningkatkan sekresi insulin endogen. Namun, terapi intervensi insulin secara eksogen tidak adekuat dalam mengontrol glukosa darah secara konsisten dalam tubuh<sup>6</sup>. Pengembangan metode terapi berbasis Mesenchymal Stem Cell secara autologous pada penderita diabetes melitus tipe I pun telah menjadi sorotan dalam beberapa dekade terakhir. Oleh karena itu, pengembangan terapi sel penghasil insulin yang berasal dari pasien diabetes itu sendiri atau yang disebut induced pluripotent stem cell (iPSCs) merupakan terapi menjanjikan<sup>6,7</sup>.

## DIABETES MELITUS TIPE I

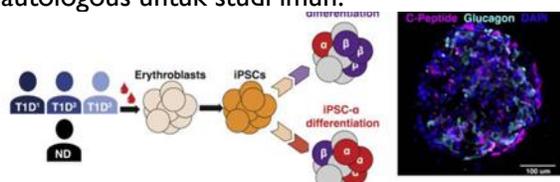
Diabetes melitus tipe I adalah penyakit metabolik kronik yang disebabkan adanya defisiensi



insulin sehingga akan ditandai dengan adanya gejala hiperglikemia<sup>8</sup>. Penghancuran sel beta pankreas pada seseorang yang terkena diabetes tipe I diperkirakan dipicu oleh kekebalan dengan mekanisme autoimun. Selain hiperglikemia, ditemukan pula beberapa trio gejala klasik dari penyakit ini antara lain polydipsia, polifagia dan polyuria yang merupakan ciri diagnostic pada anak-anak, remaja maupun pada orang dewasa<sup>9</sup>. Mekanisme pathogenesis dari diabetes melitus tipe I masih belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Menurut studi yang dilakukan pada tikus NOD, penyakit ini disebabkan adanya gangguan pada regulasi kekebalan yang mengakibatkan adanya perluasan sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> yang autoreaktif sehingga terjadi penghancuran sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena oleh kerjasama dari autoantibodi yang diproduksi oleh limfosit B serta aktivitas sistem imun bawaan tubuh<sup>10</sup>.

## MESENCHYMAL BETA STEM CELL AUTOLOGUS

Proses pembuatan terapi dengan mesenchymal beta stem cell berasal dari individu itu sendiri atau induced pluripotent stem cell (iPSC) dilakukan melalui beberapa tahapan. Awalnya iPSC diperoleh terlebih dahulu dari pasien dengan diabetes melitus tipe I. Stem cell diisolasi dari jaringan seperti sum-sum tulang maupun jaringan adiposa. Sel sel kemudian diberi perlakuan sesuai protokol secara in-vitro yaitu dengan mengekspresikan IGF-1 dan atau IGF 2 untuk menghasilkan sel iPSC - $\beta$  penghasil insulin<sup>11</sup>. Selain penggunaan growth factor, dapat pula dilakukan manipulasi generic pada stem cell yang ditransfeksi dengan beberapa faktor transkripsi seperti IPF-1, HLXB9 dan FOXA2 untuk menghasilkan strategi efektif menghasilkan sejumlah besar sel penghasil insulin<sup>12</sup>. Kemudian sel iPSC-  $\beta$  yang dihasilkan akan digunakan sebagai target autologous untuk studi imun.



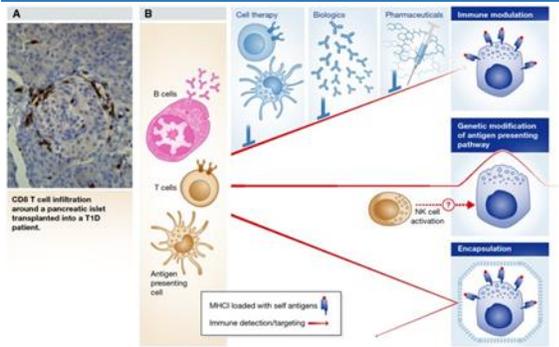
**Gambar 1:** Tahapan mesenchymal beta stem cell  
**Sumber:** Leite dkk, 2021

Tahap selanjutnya adalah melakukan pembiakan PBMC autologous dengan sel iPSC- $\beta$  untuk mengecek interaksi antara iPSC- $\beta$  terhadap sel imun<sup>13</sup>

## APLIKASI MESENCHYMAL BETA-STEM CELL AUTOLOGOUS PADA MANUSIA

Sebelum melakukan terapi berbasis Mesenchymal Stem Cell secara autologous, pemilihan pasien merupakan poin penting dalam memberikan terapi. Pemilihan ini dapat dilihat dari penyebab yang mendasari diabetes tersebut dan dilihat tingkat keparahannya sehingga berpotensi diberikan terapi autologous seperti pasien yang telah menerima pankreatektomi karena pankreatitis kronis dengan adanya autoimunitas. Selain itu, terapi ini dapat digunakan apabila pasien tidak memberikan respon terhadap pengobatan standar atau memiliki kerusakan ginjal dan menjalani operasi transplantasi ginjal<sup>6,14</sup>

Selanjutnya dilakukan pertimbangan utama yakni memastikan komposisi kemiripan dari segi aspek jumlah dan jenis, kemurnian atau yang berpotensi menjadi sel ganas dan standar aktivitas pelepasan insulin. Secara garis besar, sel somatik seperti fibroblast atau sel mononuklear darah perifer akan diambil dari pasien secara biopsi yang kemudian akan diprogram ulang menjadi hiPSC dan dilakukan kontrol kualitas sesuai dengan kebutuhan pasien<sup>6</sup>. Sel yang telah masuk kualifikasi selanjutnya dapat ditransplantasikan ke pasien yang dapat dilakukan dengan menginjeksikannya melalui intravena ataupun arteri pankreatikoduodenal superior<sup>15</sup>.



**Gambar 2:** Mekanisme penghindaran penghancuran secara autoimun pada sel yang di transplantasikan

**Sumber:** Johannesson dkk, 2015

Hal lain yang menarik perhatian yakni mengenai cara terbaik untuk mentransplantasikan sel tersebut ke pasien. Pemberian ini tentunya memiliki berbagai tantangan tersendiri yakni seperti cara memproduksi sel yang cukup untuk penggunaan klinis serta cara melindungi sel tersebut dari respon kekebalan pasien setelah ditransplantasi ke pasien. Pada transplantasi sel autologous telah terbukti mengurangi penggunaan immunosupresi serta bebas insulin selama lebih dari 6 tahun<sup>6</sup>. Sehingga tidak memerlukan strategi mikro dan makroenkapsulasi imunoprotektif. Pendekatan ini dapat mengurangi kebutuhan immunosupresi sistemik, karena apabila menggunakan immunosupresi dosis tinggi dapat merugikan pasien<sup>16</sup>.

## MEKANISME PERBAIKAN PADA TERAPI MESENCHYMAL BETA-STEM CELL AUTOLOGOUS

Setelah dilakukan proses transplantasi, pasien diabetes tipe I menunjukkan adanya autoimunitas yang dapat dilihat dari adanya infiltrasi sel T CD8<sup>+</sup> di sekitar sel yang ditransplantasikan. Terdapat beberapa cara untuk mencegah terjadinya kerusakan sel akibat dari autoimun. Salah satunya adalah memodifikasi system imunitas secara farmasi, biologic atau dengan transplantasi sel T regulator ataupun sel dendritik. Selain itu, sel yang akan ditransplantasikan dapat dimodifikasi secara genetik untuk mengurangi imunogenisitas yaitu dengan cara mengenkapsulasi<sup>16</sup>.

Sel yang telah ditransplantasikan memiliki sifat immunomodulator, diferensiasi dan memiliki potensi untuk beregenerasi yang tinggi. Oleh karena itu, sel ini dapat regenerasi menjadi sel yang secara fungsional dapat memproduksi insulin<sup>15</sup>. Mesenchymal stem cell dapat berdiferensiasi menjadi sel yang memproduksi insulin dan juga dapat mendorong regenerasi sel islet dengan cara bermigrasi ke sel islet yang rusak. Sel ini melakukan proses perbaikan dengan mensekresi berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan terhadap aktivitas parakrin dan autokrin<sup>17</sup>.

## KELEBIHAN DAN KEKURANGAN TERAPI MESENCHYMAL BETA-STEM CELL AUTOLOGOUS

Terapi autologous ini memiliki banyak keuntungan yakni terbukti dapat mengurangi penggunaan obat immunosupresi bahkan tidak lagi memerlukan obat immunosupresan setelah dilakukan transplantasi<sup>6,15</sup>. Selain itu, berdasarkan United Network for Organ Sharing (UNOS) menyatakan bahwa sebanyak 60% penerima terbebas dari insulin selama empat tahun setelah dilakukan transplantasi autologous ini<sup>15</sup>. Kelebihan selanjutnya adalah pada terapi mesenchymal stem cell dapat dilakukan secara autologous sehingga lebih efektif dalam menginduksi diferensiasi sel islet. Terapi autologous ini menekan bahkan tidak memerlukan penggunaan immunosupresan sehingga mengurangi terjadinya komplikasi sering terjadi karena penggunaan immunosupresi<sup>12</sup>.

Dengan banyaknya keuntungan yang didapatkan dari terapi mesenchymal stem cell secara autologous ini, namun terdapat hal yang dititik beratkan yaitu terkait dengan biaya yang dikeluarkan untuk mendapatkan terapi ini cukup mahal<sup>14</sup>.

## KESIMPULAN

Pengembangan terapi berbasis gen pada terapi diabetes melitus tipe I yaitu terapi



Mesenchymal Stem Cell secara autologous memiliki kelebihan yang didapatkan terbukti efektif dalam mengurangi bahkan tidak memerlukan insulin pada pasien diabetes mellitus tipe I.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Khairani. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pus Data dan Inf Kementrian Kesehat RI. 2019;1–8.
2. Pusdatin Kemenkes. Situasi dan Analisis Diabetes.Pdf. 2016.
3. WHO. Diabetes. 2016.
4. International Diabetes Foundation. Diabetes Facts & Figures [Internet]. 2019. 2019. p. 1.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. 2020.
6. Millman JR, Pagliuca FW. Autologous Pluripotent Stem Cell–Derived  $\beta$ -Like Cells for Diabetes Cellular Therapy. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1111–20.
7. Maxwell KG, Augsornworawat P, Velazco-cruz L, Michelle H, Asada R, Hogrebe NJ, et al. Monogenic Diabetes Reverse Preexisting Diabetes in Mice. 2020;12(540).
8. Linda A DiMeglio , Carmella Evans-Molina RAO. Type I Diabetes. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139–48.
9. Dreyer M. Type I diabetes. *Diabetologie*. 2019;15(5):400–7.
10. Bluestone J, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type I diabetes. *Library (Lond)*. 2016;s3-III(10):221–9.
11. Youssef A, Aboalola D, Han VKM. The roles of insulin-like growth factors in mesenchymal stem cell niche. *Stem Cells Int*. 2017;2017.
12. El-Badri N, Ghoneim MA. Mesenchymal stem cell therapy in diabetes mellitus: Progress and challenges. *J Nucleic Acids*. 2013;2013.
13. Leite C N, Sintov E, B. Meissner T, A. Brehm M, L. Greiner D, M. Harian D, et al. Modeling Type I Diabetes In Vitro Using Human Pluripotent Stem Cells. 2021;(January):19–21.
14. Maxwell KG, Millman JR. Applications of iPSC-derived beta cells from patients with diabetes. *Cell Reports Med*. 2021 Apr;2(4):100238.
15. Hamad FRB, Rahat N, Shankar K, Tsouklidis N. Efficacy of Stem Cell Application in Diabetes Mellitus: Promising Future Therapy for Diabetes and Its Complications. *Cureus*. 2021 Feb;13(2).
16. Johannesson B, Sui L, Freytes DO, Creusot RJ, Egli D. Toward beta cell replacement for diabetes. *EMBO J*. 2015 Apr;34(7):841.
17. Zang L, Hao H, Liu J, Li Y, Han W, Mu Y. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 May;9(1):36.