# Pendekatan Terapi Sel Punca Pada Multiple Sklerosis

**Fidha Rahmayani[1,2], Legiran[3,4]**

1. Mahasiswa PS S3 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Staff pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Staff pengajar S3 Imu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
4. Staff pengajar Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Abstrak**

Multipel Sklerosis (MS) merupakan penyakit demielinasi kronis dari susunan saraf pusat (SSP) dan melibatkan imunitas terhadap mielin. Penyakit ini ditandai dengan adanya lesi-lesi demielinasi di otak, medula spinalis dan nervus optikus. Kerusakan yang terjadi pada oligodendrosit dan akson. Etiologi MS hingga saat ini belum diketahui dengan pasti. Banyak studi memperlihatkan interaksi antara kerentanan genetik dan faktor lingkungan yang menjadi pemicu proses imunologis yang mengakibatkan demielinasi. Pendekatan terapi transplantasi sel punca telah dianggap sebagai terapi yang berpotensi efektif untuk MS agresif. Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* melakukan ablasi kekebalan tubuh dan sistem mieloid yang diikuti oleh pemulihan sistem kekebalan tubuh untuk menyebabkan imunosupresi dan imunomodulasi. Efek ini bertujuan mengatur ulang sistem kekebalan tubuh pasien MS. Sel punca *autologous hematopoietic* adalah sel darah yang diambil dari dalam tubuh pasien sendiri yang berasal dari sumsum tulang belakang ataupun darah perifer dengan melalui beberapa tahapan, yaitu mobilisasi, harvest, ablasi dan transplantasi. Pasien yang paling diindikasikan untuk pengobatan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* adalah pasien dengan *relapsing-remitting* MS (RRMS), frekuensi kekambuhan yang tinggi, penanda aktivitas inflamasi pada *imaging*, usia muda, durasi penyakit yang pendek dan disabilitas yang terbatas, dan yang telah gagal dengan pengobatan aktif MS dan pasien yang tidak memiliki komorbiditas dan gangguan kognitif. Keunggulan pengobatan dengan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* adalah dengan meningkatnya angka kelangsungan hidup bebas perkembangan penyakit dan menekan progresifitas penyakit.

**Kata Kunci:** *Autologous hematopoietic* Multiple Sklerosis, Transplantasi sel punca

# Stem Cell Therapy Approach To Multiple Sclerosis

**Abstract**

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system caused by an autoimmune process. This disease is characterized by the presence of demyelinating lesions in the brain, spinal cord and optic nerve while damage to oligodendrocytes and axons. The etiology of MS is currently unknown definitely. Many studies show interactions between genetic susceptibility and environmental factors that trigger immunological processes that result in demyelinationIn. In the past 20 years, stem cell transplantation has been considered a potentially effective therapeutic approach for aggressive MS. Autologous hematopoietic stem cell transplantation performs ablation of the immune and myeloid systems followed by restoration of the immune system to induce immunosuppression and immunomodulation. This effect aims to reset the immune system of MS patients. Autologous hematopoietic stem cells are blood cells taken from within the patient's own body originating from the spinal cord or peripheral blood through several stages which are mobilization, harvest, ablation and transplantation. Patients most indicated for autologous hematopoietic stem cell transplantation treatment are those with relapsing-remitting MS (RRMS), a high frequency of relapses, markers of inflammatory activity on imaging, young age, short disease duration and limited disability, and who have failed active treatment of MS and patients who do not have comorbidities and cognitive impairment. The advantages of treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation are increasing the progression-free survival rate and suppressing disease progression.

**Keywords** : Autologous hematopoietic Multiple Sclerosis, Stem cell transplantation

Korespondensi: dr Fidha Rahmayani, M.Sc, Sp.S Alamat Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, hp 08122517435, email fidha0704@gmail.com

Terbit : 29 November 2023

**Pendahuluan**

Multipel Sklerosis (MS) adalah suatu penyakit autoimun yang ditandai oleh migrasi nya sel imun ke dalam sistem saraf pusat, produksi sitokin proinflamasi yang menyebabkan demielinisasi dan kerusakan saraf. [1] Multipel Sklerosis merupakan suatu penyakit inflamasi demielinasi kronis yang paling sering terjadi yang diyakini dimediasi oleh limfosit autoreaktif yang menyerang sistem saraf pusat dan menyebabkan kerusakan oligodendrosit dan akson dan mengakibatkan demielinasi, kematian saraf, atrofi otak dan kecacatan. [2,3]

Berdasarkan atlas MS 2013 yang dikeluarkan oleh *Multiple Sclerosis International Federation,* jumlah penyandang MS di dunia tahun 2008 sekitar 2.1 juta orang dan bertambah menjadi 2.3 juta orang di tahun 2013. Multipel Sklerosis dijumpai di semua negara dengan prevalensi yang sangat bervariasi. Berdasarkan peta tersebut, prevalensi MS di Indonesia berkisar antara 0-5/100.000. Di RSUPN Dr. Ciptomangunkusumo, Rusmana mencatat 20 kasus MS selama tahun 2014 sampai dengan pertengahan tahun 2016.[1]

Etiologi MS hingga saat ini belum diketahui dengan pasti. Banyak studi memperlihatkan interaksi antara kerentanan genetik dan faktor lingkungan yang menjadi pemicu proses imunologis yang mengakibatkan demielinasi. Faktor lingkungan yang banyak diteliti adalah letak lintang, paparan sinar matahari, vitamin D, riwayat infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV) dan respon imun adaptif terhadap infeksi EBV, merokok serta higiene.[1]

Dalam 20 tahun terakhir, transplantasi sel punca telah dianggap sebagai pendekatan terapi yang berpotensi efektif untuk MS agresif. Dijumpai lima jenis transplantasi sel punca yang telah dipertimbangkan sebagai pendekatan terapi potensial pada MS yaitu *autologous hematopoietic stem cell* (AHSCT), *mesenchymal stem cell* (MSC), *neuronal stem cell* (NSC), *induced pluripotent stem cell* (iPSC), dan *human embryonic stem cell* (hESC). Masing-masing terapi sel punca bekerja melalui berbagai mekanisme, termasuk menggantikan sistem kekebalan tubuh yang tidak berfungsi dengan menggunakan immunoablasi dengan terapi imunosupresif dosis tinggi yang diikuti oleh penggunaan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic*, memodifikasi respon imun dan mekanisme perbaikan intrinsik dengan perubahan dari sitokin dan faktor trofik (MSC), mengganti jaringan saraf yang rusak atau hilang dengan NSC atau iPSC dan menyediakan mekanisme imunosupresif dan neuroprotektif (hESC).[4]

Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* adalah pendekatan pengobatan yang bertujuan untuk memperbaiki dan untuk menghentikan aktivitas penyakit. Sistem kekebalan tubuh yang salah dihilangkan dengan menggunakan obat sitotoksik, dan dengan bantuan sel punca *hematologous,* sistem kekebalan tubuh baru dibangun kembali. Sampai saat ini, lebih dari 1000 pasien dengan MS telah diobati dengan prosedur ini. Data yang ada menunjukkan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* lebih unggul daripada pengobatan konvensional dari segi efikasi/ kemanjuran dengan profil keamanan yang dapat diterima.[5]

Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* telah digunakan untuk pengobatan penyakit keganasan sejak tahun 1950-an. Dalam dua dekade terakhir telah digunakan untuk pengobatan penyakit sistem saraf autoimun seperti multipel sklerosis (MS), neuromielitis optik (NMO), polineuropati demielinasi kronis idiopatik (CIDP) dan miastenia gravis (MG). Perawatan dengan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* berdasarkan bahwa asal penyakit neuroinflamasi adalah pada sistem kekebalan tubuh dan tergantung pada memori imunologis. Perbedaan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* dengan terapi yang tersedia saat ini, adalah bahwa pengobatan dengan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* bertujuan untuk menghapus sistem kekebalan tubuh yang salah dan memungkinkan pembentukan sistem kekebalan tubuh yang baru yang toleran terhadap diri sendiri, sehingga diharapkan kebanyakan pasien tidak

memerlukan terapi tambahan setelah prosedur.[6]

**Isi**

**Prinsip Transplantasi Sel Punca *Autologous Hematopoietic***

Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* adalah prosedur transplantasi yang terdiri dari beberapa metode yang bertujuan menghancurkan sistem kekebalan tubuh dan memulihkannya kembali. Awalnya dikembangkan untuk pengobatan keganasan hematologis, namun saat ini prosedur ini telah diadaptasi untuk pengobatan penyakit autoimun berat.[7] Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* ditujukan pada penyakit MS yang agresif dan tidak respon dengan pengobatan yang disetujui sebelumnya. Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* adalah strategi terapi yang semakin banyak digunakan pada bentuk MS berat yang bertujuan untuk membasmi sel imun reaktif oleh imunosupresi intens dan untuk mengatur ulang sistem kekebalan. Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* merupakanan bentuk pengobatan imunosupresi tetapi tidak seperti obat imunosupresi standar lainnya, transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* dirancang untuk mereset sistem kekebalan tubuh daripada mensupresi sistem kekebalan tubuh.[8]

Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* dapat dilakukan dengan mengumpulkan sel punca dari individu lain (transplantasi alogenik) atau dari pasien yang sama yang akan menerimanya (transplantasi *autologous*). Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* lebih disukai untuk pengobatan penyakit autoimun, dibandingkan transplantasi sel punca *allogeneic hematopoietic* dikaitkan dengan tingginya *treatment-related mortality* (TRM), yang terutama disebabkan reaksi penolakan dari *graft* dengan *host*.[9]

Sel punca *autologous hematopoietic* adalah sel darah yang diambil dari dalam tubuh pasien yang berasal dari sumsum tulang belakang ataupun darah perifer dengan melalui beberapa tahapan. Sumber dari sel punca yang ditandai oleh antigen CD34 +, dimobilisasi dari darah perifer dengan menggunakan g*ranulosite stimulating factor* (G-CSF) yang kemudian dipanen dengan apheresis. Sumber lain sel punca hematopoietik adalah dari sumsum tulang belakang dengan aspirasi sumsum tulang secara langsung, namun saat ini sudah jarang dilakukan. Sel punca autologous hematopoietic dihasilkan dengan tahapan mobilisasi dari sumbernya, *harvesting dan ablative conditioning.*[10]

Penelitian transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* pada multipel sklerosis semakin banyak dilakukan. *American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation* (ASBMT) merekomendasikan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* sebagai terapi standar dengan bukti klinis untuk pasien MS jenis *relapsing-remitting* atau MS progresif yang disertai resiko untuk disabilitas berat dimasa yang akan datang.[11]

Secara klasik, MS diklasifikasikan ke dalam *relapsing-remitting* (RRMS) dan bentuk progresif, termasuk *secunder progressive* (SPMS), ketika didahului oleh RRMS, atau *primary progresif* (PPMS), ketika progresif dari awal penyakit. Suatu perbedaan patofisiologis utama antara bentuk relaps dan progresif berkaitan dengan jenis respon autoimun. Bentuk *relapsing* terutama ditandai dengan respons adaptif, sementara bentuk progresif ditandai oleh respon imun bawaan difus dalam SSP dan mekanisme neurodegeneratif yang dipicu oleh peradangan saraf kronis yang tidak terkendali. Pengamatan ini penting dalam transplantasi sel punca *autologous hematopoietic*, karena modalitas perawatan ini terutama menargetkan bagian inflamasi dari penyakit dan karenanya dipertimbangkan bermanfaat dalam pengobatan RRMS refrakter yang agresif, dan MS progresif aktif dengan klinis dan / atau bukti peradangan secara radiologis.[12]

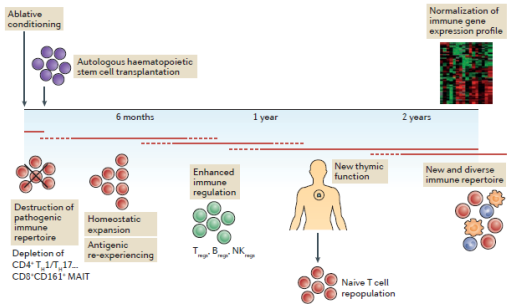
**Mekanisme Imun Pada Pemberian Transplantasi Sel Punca *Autologous Hematopoietic***

Sistem imun yang berhubungan dengan genetika penting dalam etiologi MS; *haplotype* HLA - DR15 adalah faktor resiko

yang utama untuk MS, dan > 100 varian genetik umum lain juga berhubungan dengan penyakit. Namun, genetika hanya menjelaskan sejumlah kecil faktor risiko berkembangnya MS. Beberapa faktor risiko lingkungan, termasuk infeksi virus *Epstein-Barr*, kadar vitamin D3 yang rendah, merokok dan obesitas, telah diidentifikasi. Penyebab pasti yang dapat mencetuskan MS belum dapat diidentifikasi sepenuhnya, tetapi bukti saat ini menunjukkan bahwa proses tersebut melibatkan penyimpangan aktivasi atau regulasi proinflamasi sel T yang gagal, termasuk sel CD4 + TH yang mengeluarkan IFN IF (sel TH1), IFNγ dan IL - 17 (sel TH1 ), dan IL - 17 saja(sel TH17). Dalam pola II patologi MS, peranan penting untuk sel TH2 27 telah diidentifikasi. Sel sitotoksik T CD8 +, Sel B dan makrofag juga diduga berkontribusi untuk mekanisme imun pada MS. Atas dasar ini, penerapan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* pada MS dimaksudkan untuk menghilangkan sistem kekebalan adaptif yang menyimpang melalui rejimen ablasi dan selanjutnya membangun kembali sistem kekebalan tubuh dengan harapan agar toleransi kekebalan tubuh akan dibangun kembali.[9,11]

Terdapat dua hipotesis dasar untuk menjelaskan efek menguntungkan dari terapi transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* pada MS. Pertama, transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* dianggap mengatur ulang sistem kekebalan dengan menghilangkan sel imun adaptif dan secara bertahap mengembangkan sistem kekebalan baru. Sel T muncul kembali dari waktu ke waktu dan menjalani penataan ulang pada reseptor sel T (TCR) yang kompleks, yang menghasilkan augmentasi dan keragaman klon sel T. Setelah pemulihan kekebalan, limfosit CD4+ Th17 yang patogen berkurang. Di sisi lain, klon sel T yang mengenali dan bereaksi terhadap protein dasar mielin pada awalnya hilang oleh rejimen ablasi tetapi muncul kembali seiring waktu, walaupun belum diketahui apakah sel-sel ini bersifat patologis. Karakteristik yang diperoleh sistem kekebalan tubuh setelah pemberian transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* menunjukkan bahwa ia diprogram secara alternatif. Sebaliknya, penjelasan alternatif tentang manfaat terapi transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* adalah bahwa rejimen ablasi sangat menghilangkan populasi sel T untuk jangka waktu lama, sehingga menginduksi keadaan imunosupresi jangka panjang yang tidak mampu memiliki respon autoimun.[11,13]

Studi dari dekade terakhir menunjukkan bahwa membangun kembali sistem kekebalan tubuh memang memungkinkan. Segera setelah prosedur transplantasi sel punca *autologous hematopoietic*, spektrum luas dari sel limfoid dan mieloid sepenuhnya dihilangkan atau habis, tergantung pada intensitas rejimen ablasi. Sel-sel ini termasuk sel imun adaptif (sel T dan sel B) dan sel imun bawaan (sel *natural killer cells*, sel dendritik, monosit dan granulosit). Selanjutnya sistem imun baru secara bertahap berkembang dari CD34 + *hematopoietic stem cells*. Sel *natural killer*, sel T CD8 + dan sel B dihuni kembali dalam beberapa minggu pertama hingga 6 bulan sedangkan pemulihan dari repertoar CD4 + memakan waktu hingga 2 tahun.[14]




**Gambar 1. Mekanisme Terapi Transplantasi Sel Punca *Autologous* Hematopoietic.**[14]

Pada sebagian besar kasus, transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* telah ditawarkan sebagai bagian dari studi klinis dan pengobatan setelah kegagalan satu atau lebih *disease modifying therapies* karena adanya risiko dan efek samping dari pengobatan. Risiko kematian terkait pengobatan dan komplikasi serius lainnya harus diminimalkan melalui pemilihan pasien yang tepat dan dengan meminimalkan risiko infeksi dan lainnya dengan pengobatan profilaksis, dan strategi perawatan pendukung lainnya. [10,15]

Keunggulan pengobatan dengan transplantasi sel punca *autologous*

*hematopoietic* adalah dengan meningkatnya angka kelangsungan hidup bebas perkembangan penyakit dan menekan progresifitas penyakit. Dijumpai penurunan skor EDSS pada pasien MS progresif oleh pemakaian transplantasi sel punca *autologous hematopoietic*. Biaya pengobatan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* diperkirakan lebih murah dibandingkan dengan pengobatan MS yang sudah ada selama ini yang memerlukan pengobatan jangka panjang. Dengan pemilihan rejimen yang tepat untuk menghasilkan transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* dapat menurunkan biaya pengobatan.[4,11]

**RIngkasan**

Multipel Sklerosis merupakan penyakit demielinasi kronis dari susunan saraf pusat (SSP) dan melibatkan imunitas terhadap mielin. Penyakit ini ditandai dengan adanya lesi-lesi demielinasi di otak, medula spinalis dan nervus optikus. Kerusakan yang terjadi pada oligodendrosit dan akson. Sel punca adalah sel tidak terspesialisasi yang berkembang menjadi sel-sel yang mempunyai spesialisasi yang membentuk berbagai jenis jaringan pada tubuh manusia. Sel punca tersebut memiliki kemampuan untuk membuat salinan persis dirinya sendiri, memperbaharui diri dan menghasilkan sel sel khusus melalui pembelahan sel secara mitosis dan berdiferensiasi menjadi beragam jenis sel khusus untuk berbagai jaringan tubuh. Sel punca *autologous hematopoietic* adalah sel darah yang diambil dari dalam tubuh pasien sendiri yang berasal dari sumsum tulang belakang ataupun darah perifer dengan melalui beberapa tahapan. Transplantasi sel punca *autologous hematopoietic* melakukan ablasi kekebalan tubuh dan sistem mieloid yang diikuti oleh pemulihan sistem kekebalan tubuh untuk menyebabkan imunosupresi dan imunomodulasi. Efek ini bertujuan mengatur ulang sistem kekebalan tubuh pasien MS.

**Simpulan**

Sel perisit merupakan salah satu jenis MSc yang mampu berdifferinsiasi menjadi neuron, sel glia, maupun sel penyusun struktur vascular. Kemampuan ini akan mendukung proses perbaikan sel saraf melalui proses neurogenesis dan angiogenesis.

**Daftar Pustaka**


1. Estiasari R. Multipel Sklerosis. Cermin Dunia Kedokteran. 2014; 41: 425-427.
2. Estiasari R, Machfoed MH, Purba J, Imran D, Sugianto P, Sudewi R, Komari NS. Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Multipel Sklerosis di Indonesia. Kedokteran Indonesia. Jakarta. 2016.hal 1-50.
3. Polman CH, Reingold SC, and Banwell B. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69: 293 302.
4. Cuascut FF, and Hutton G. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis : Current Perspective. Biomedicines. 2019 ; 7 (26) : 1- 13
5. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassa A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. Multiple Sclerosis. 2006; 12 (6):814–823
6. Curro D, Vuolo L, Gualandi F, Bacigapulo A, Roccatagliata L, Capello E, et al. Low intensity lymphoablative regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe forms of multiple sclerosis: a MRI-based clinical study. Multiple Sclerosis. 2015; 21 (11): 1423–1430
7. Burman J, Tolf A, Hagglund H, Askmark H. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for neurological disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;0 : 1-9

8. Shevchenko J, Kuznetsov A, Ionova T, Melnichenko V, Fedorenco D, Kurbatova K, et al. Longterm outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. Annals of Hematology. 2-15: 94(7): 1149–1157
9. Snowden J, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovich Z, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. Blood Advances. 2017; 1 (27): 2742–2755
10. Sakellari I, and Gavrililaki M. Hematopoietic stem cell transplantation: historical perspectives, in New Insights in Hematopoietic Cell Transplantation. A. Spyridonidis and I. Sakellari, Eds., Research Signpost, 2010.
11. Gavriilaki M, Sakellari I, Gavriilaki E, Kimiskidis V, Anagnostopolous A. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Sclerosis : Changing Paradigms in the Era of Novel Agents. Hindawi Stem Cells International. 2019 : 1-9
12. Burman J, and Fox R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for MS : safer than previously thought. Neurology 2017; 88(22) : 2072-2013
13. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences. 2019; 40 (3): 479–487
14. Muraro P, Martin R, Mancardi G, Nicholas R, Sormani M, and Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology. 2017; 13(7): 391–405
15. Atkins H, and Freedman M. Five questions answered: a review of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. 2017; 14 (4): 888-893