



Potensi Sekretom *Mesenchymal Stem Cell* untuk Terapi Regeneratif Penyakit Paru Fibrosis

Ronald Winardi Kartika, Kris Herawan Timotius

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Terapi seluler dengan *mesenchymal stem cells* (MSC) yang berkaitan dengan sifat anti-inflamasi, imunomodulator, regeneratif, pro-angiogenik, dan anti-fibrotik menawarkan pendekatan baru untuk penyakit paru fibrosis. Efek terapeutik tersebut dikaitkan dengan *MSC-secretome* yang terbuat dari protein larut bebas dan vesikel ekstraseluler (EV). Ulasan ini merangkum beberapa literatur terkait efikasi dan keamanan produk turunan MSC pada model pra-klinis penyakit paru, menunjukkan zat aktif biologis dalam *MSC-secretome* dan mekanismenya dalam regenerasi jaringan. Pandangan perspektif ini menunjukkan sekretom sebagai produk obat berkualitas, aman, dan efektif.

Kata Kunci: Fibrosis paru, inflamasi, sekretom *mesenchymal stem cell*.

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSC) associated with anti-inflammatory, immunomodulatory, regenerative, pro-angiogenic, and anti-fibrotic properties offers a novel therapeutic approach for fibrosis lung disease. Such therapeutic effects may be attributed to the MSC-secretome, made from free soluble proteins and extracellular vesicles (EVs). This review summarizes some literature findings related to the efficacy and safety of MSC-derived products in pre-clinical models of lung diseases, demonstrating the biologically active substances contained in the MSC-secretome and its mechanisms involved in tissue regeneration. A perspective view is given on the secretome as a high-quality, safe, and effective medicinal product. **Ronald Winardi Kartika, Kris Herawan Timotius. Potency of Mesenchymal Stem Cell Secretome for Regenerative Therapy of Fibrosis Lung Diseases.**

Keywords: Pulmonary fibrosis, inflammation, mesenchymal stem cell secretome.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah kondisi kronis yang ditandai oleh penyempitan saluran napas, sehingga mengganggu ventilasi. Salah satu faktor utama patogenesis PPOK adalah inflamasi, yang merupakan respons imunologis kompleks terhadap iritan. Inflamasi pada PPOK dapat memengaruhi berbagai aspek, termasuk perubahan struktural dan fungsional paru, gejala klinis, dan progresi penyakit.¹

Inflamasi dalam konteks PPOK melibatkan berbagai jenis sel dan mediator inflamasi yang berperan merusak jaringan paru. Proses inflamasi pada PPOK melibatkan rekrutmen sel-sel radang ke saluran napas, termasuk neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil adalah jenis sel radang paling dominan dalam paru penderita PPOK.^{1,2} Mereka dilepaskan ke

saluran napas sebagai respons terhadap iritasi dan merilis enzim proteolitik yang merusak jaringan paru. Jenis sel imun lainnya, yaitu makrofag, juga berperan penting dalam merespons iritan dan merangsang produksi mediator inflamasi seperti sitokin dan faktor pertumbuhan. Limfosit, khususnya limfosit T, juga berpartisipasi dalam respons inflamasi dengan melepaskan sitokin yang dapat memperparah peradangan.^{1,2} Asap rokok mengandung zat-zat beracun dan partikel-partikel kecil yang dapat merusak sel-sel paru dan memicu respons inflamasi.¹ Paparan jangka panjang terhadap iritan seperti asap rokok adalah penyebab utama inflamasi pada PPOK.^{2,3}

Inflamasi pada PPOK juga dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional paru. Peningkatan jumlah mukus dan perubahan

selaput lendir saluran napas dapat menyebabkan penyempitan saluran napas dan hambatan aliran udara. Inflamasi juga merangsang fibrosis atau pengerasan jaringan paru, yang dapat mengakibatkan hilangnya elastisitas dan menyebabkan kekakuan paru. Proses ini secara bertahap menghilangkan fungsi paru dan memunculkan gejala yang umum terkait PPOK, seperti batuk kronis, sesak napas, dan peningkatan produksi dahak.^{3,4}

Selain itu, inflamasi pada PPOK juga berperan dalam progresi penyakit. Inflamasi kronis yang berkelanjutan dapat memicu perubahan ireversibel jaringan paru yang mengarah pada kehilangan fungsi paru yang makin parah; juga dapat meningkatkan risiko infeksi saluran napas berulang, yang dapat memperburuk inflamasi dan merusak paru lebih lanjut.³

Alamat Korespondensi email: rwkartika@gmail.com



Dalam pengelolaan PPOK, pengendalian inflamasi penting untuk mengurangi gejala dan memperlambat progresi penyakit. Pendekatan terapi yang melibatkan penggunaan bronkodilator, *corticosteroid* inhalasi, dan penghentian paparan iritan seperti asap rokok bertujuan untuk mengurangi inflamasi dan mengendalikan gejala. Pemahaman lebih dalam tentang peran inflamasi dalam PPOK dapat membantu pengembangan terapi yang lebih efektif dan pencegahan penyakit ini.⁵

SEKRETOM

Sekretom atau sekresi faktor parakrin dari sel induk mesenkimal (*mesenchymal stem cells/ MSC*) telah menarik perhatian dalam konteks terapi penyakit paru. Sekretom mengacu pada kumpulan faktor molekuler, seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan molekul anti-inflamasi, yang dilepaskan oleh MSC.^{5,6} Peran sekretom dapat mengurangi inflamasi, menstimulasi regenerasi jaringan paru, dan meningkatkan respons imun.⁵ Pada kajian inflamasi pada PPOK, sekretom MSC telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi yang signifikan.⁵ Faktor-faktor dalam sekretom dapat menghambat aktivasi sel peradangan, seperti neutrofil dan makrofag, serta mengurangi pelepasan mediator inflamasi.^{5,6} Dengan demikian, sekretom dapat membantu mengendalikan respons inflamasi berlebihan yang terjadi pada PPOK.⁶

Selain itu, sekretom juga mampu memengaruhi regenerasi jaringan paru yang rusak. Faktor pertumbuhan dalam sekretom dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel paru, serta mempercepat penyembuhan luka.^{6,7} Hal ini dapat membantu memperbaiki kerusakan struktural yang terjadi pada PPOK dan memulihkan fungsi paru.⁷

Ridzuan, *et al*,⁸ melaporkan potensi efek anti-inflamasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia (*human umbilical cord mesenchymal stem cell/hUC-MSC*) berasal dari *extracellular vesicles (EVs)* dalam model tikus PPOK. EVs diisolasi dari hUC-MSC dan dikarakterisasi dengan mikroskop elektron transmisi, *western blot*. Tikus jantan *Sprague-Dawley* model PPOK dibentuk dengan cara tikus terpapar asap rokok hingga 12 minggu, diikuti dengan transplantasi hUC-MSC atau aplikasi EVs yang diturunkan dari hUC-MSC. Dilakukan analisis histologis jaringan paru menggunakan

pewarnaan haematoksin dan eosin, pewarnaan *Alcian blue-periodic acid-Schiff (AB-PAS)*, dan pewarnaan imunofluoresensi. Ekspresi gen dalam jaringan paru dinilai menggunakan analisis *microarray*. Hasil penelitian ini menunjukkan, maupun pada transplantasi hUC-MSC maupun aplikasi EVs, pengurangan peradangan peribronkial dan perivaskular, penebalan septum alveolar yang terkait dengan peradangan mononuklear, dan penurunan jumlah sel epitel bronkus, sehingga terjadi penurunan produksi mucin.^{7,9} Selain itu, hUC-MSCs dan EVs memperbaiki hilangnya septa alveolar pada paru emfisematosa tikus PPOK dan mengurangi kadar NF- κ B subunit p65 dalam jaringan. Analisis *microarray* selanjutnya mengungkapkan bahwa hUC-MSC dan EVs secara signifikan mengatur beberapa jalur yang diketahui terkait dengan PPOK.^{8,9} Zhu, *et al*,¹⁰ melaporkan pemberian sel punca mesenkimal tali pusat manusia (hUC-MSC) secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi peradangan paru pada tikus yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). Hasil penelitian tersebut menunjukkan hUC-MSC dapat menghambat respons inflamasi makrofag tikus dengan *acute lung injury (ALI)* serta meningkatkan ekspresi IL-10. Zhu, *et al*,¹⁰ menjelaskan kapasitas terapi hUC-MSC untuk ALI melalui sekresi parakrin, terutama prostaglandin-E2 (PGE2). Selain itu, dijelaskan juga bahwa hUC-MSC dapat mengeluarkan panel faktor termasuk GM-CSF, IL-6, dan IL-13 untuk memperbaiki ALI.^{8,10}

Abdullah, *et al*,¹¹ melakukan uji coba tersamar ganda, multisenter, acak, terkontrol plasebo, pada Februari 2021 dan Juli 2021 di 3 rumah sakit rujukan utama COVID-19 di wilayah Jabodetabek, Indonesia. Subjek yang memenuhi syarat (n=40) diacak dengan rasio 1:1 ke dalam kelompok intervensi MSC sekretom (n=20) dan kelompok kontrol/plasebo (n=20). Hasil analisis menunjukkan bahwa pada hari ke-14 setelah pemberian plasebo, tingkat IL-6 kelompok kontrol meningkat signifikan. Rasio IL-6/IL-10 kelompok kontrol meningkat signifikan (p=0,036) pada hari ke-14 setelah pemberian plasebo. Sebagian besar subjek yang menerima plasebo memiliki kadar IL-6 dan feritin tinggi (p=0,043) pada hari ke-7 setelah intervensi. MSC sekretom dapat mengendalikan peradangan pada pasien COVID-19 yang berat dan memiliki profil keamanan yang baik. MSC sekretom adalah

modalitas pengobatan yang menjanjikan untuk COVID-19 parah.¹¹

DISKUSI

Pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) terjadi penyempitan saluran napas yang bersifat permanen dan tidak dapat sepenuhnya pulih. Penyempitan ini umumnya disebabkan oleh peradangan kronis di saluran napas, khususnya bronkiolus dan bronkus. Peradangan kronis/inflamasi berperan penting dalam patogenesis PPOK. Paparan iritan seperti asap rokok menyebabkan inflamasi yang melibatkan berbagai jenis sel peradangan dan mediator inflamasi. Inflamasi pada PPOK dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional paru, serta memengaruhi gejala dan progresi penyakit. Pengendalian inflamasi menjadi hal yang penting dalam pengelolaan PPOK untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit.¹¹

Sekretom juga dapat memengaruhi respons imun dalam penyakit paru. Beberapa molekul dalam sekretom memiliki sifat imunomodulator, yang dapat mengatur aktivitas sel-sel imun dan merestorasi keseimbangan imun yang terganggu. Hal ini dapat membantu mengurangi reaksi imun berlebihan dan menghambat peradangan yang berkelanjutan.¹²

Pemanfaatan MSC sekretom dalam terapi PPOK melibatkan penggunaan langsung sekretom atau penggunaan MSC yang diinduksi untuk meningkatkan sekresi faktor-faktor dalam sekretom.^{13,14} Peran sekretom dalam terapi PPOK adalah untuk menghambat inflamasi, merangsang regenerasi jaringan paru, dan memengaruhi respons imun.¹⁵ Penggunaan MSC sekretom sebagai terapi potensial dapat membuka jalan menuju pendekatan inovatif dalam pengelolaan PPOK yang berfokus pada modulasi faktor-faktor molekuler yang dilepaskan oleh MSC.^{15,16} Sekretom dapat berperan dalam beberapa aspek yang terkait dengan fibrosis paru, seperti peradangan, proliferasi sel, *remodelling* matriks ekstraseluler, dan respons imun.¹⁷ Pada beberapa pasien COVID-19, terutama yang gejala berat atau jangka panjang (*long COVID*), dapat terjadi fibrosis paru.¹⁸ Peran sekretom dalam fibrosis paru akibat COVID-19 masih dalam tahap penelitian dan pemahaman yang terus berkembang. Meskipun penggunaan



sekretom dalam terapi PPOK masih dalam tahap penelitian, hasil awal menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam mengurangi inflamasi, meningkatkan regenerasi jaringan, dan memperbaiki respons imun.¹³ Terapi seluler dengan sel induk mesenkim (MSCs) menawarkan pendekatan terapeutik baru untuk penyakit paru kronis seperti penyakit paru obstruktif kronik, fibrosis paru, dan hipertensi paru terkait dengan sifat anti-inflamasi, imunomodulator, regeneratif, pro-angiogenik, dan anti-fibrotik. Efek terapeutik

tersebut dapat dikaitkan dengan MSC sekretom, yang terbuat dari protein larut bebas dan vesikel ekstraseluler (EVs). Terapi sel induk mesenkim (MSC) menjadi pengobatan yang menjanjikan untuk COPD. Potensinya terkait dengan sekretomnya karena memiliki aktivitas anti-inflamasi dan imunomodulator.¹⁴

Pandangan perspektif dikembangkan untuk membuat sediaan sekretom menjadi produk obat berkualitas tinggi, aman, dan efektif, serta strategi formulasi untuk rute pemberian

sekretom non-invasif, seperti inhalasi.

SIMPULAN

Sekretom mengandung eksosom (EVs) yang diturunkan dari hUC-MSC secara efektif memperbaiki peradangan yang diinduksi oleh PPOK karena sekretom dapat berfungsi regeneratif. Sekretom dapat menghambat respons imun berlebihan terhadap infeksi virus, sehingga dapat menghambat perkembangan fibrosis paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143(6):1590-8. DOI:10.1378/chest.12-2094.
2. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. DOI:10.1164/rccm.201204-0596PP.
4. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;389(10082):1931-40. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31222-9.
5. Fathi E, Farahzadi R, Sheikhzadeh N, et al. Paracrine secretome of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates pneumonectomy-induced acute lung injury: An in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):183. DOI: 10.1186/s13287-019-1284-6.
6. Monsel A, Zhu YG, Gennai S, Hao Q, Hu S, Rouby JJ, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):324-36. DOI: 10.1164/rccm.201410-1765OC.
7. Liu Y, Lou G, Li A, et al. MSC-secreted exosomes promote lung regeneration in IPF by accelerating alveolar epithelial cell proliferation and inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):19. DOI:10.1186/s13287-020-1540-2.
8. Ridzuan N, Zakaria N, Widera D, Sheard J, Morimoto M, Kiyokawa H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Stem Cell Res Ther.* 2021;12:54. DOI: 10.1186/s13287-020-02088-6.
9. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011.
10. Zhu H, Xiong Y, Xia Y, Zhang R, Tian D, Wang T, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in acute lung injury mice. *Sci Rep.* 2017;7:39889. DOI: 10.1038/srep39889.
11. Abdullah M, Pawitan JA, Irawan C, Rahyussalim R, Aditiansih D, Liem IK, et al. Effectiveness and safety profile of mesenchymal stem cell secretome as a treatment for severe cases of COVID-19: A randomized controlled trial. *F1000Res.* 2022;11(1):143-5. DOI: 10.12688/f1000research.75580.2.
12. Sun YQ, Deng MX, He J, et al. Human mesenchymal stem cells reduce inflammation and alter microbial composition in DSS-induced colitis in mice. *Mol Med Rep.* 2017;15(2):1315-22. DOI:10.3892/mmr.2016.6086.
13. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, Vitali SH, Liu X, Ericsson M, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):104-16. DOI: 10.1164/rccm.201705-0925OC.
14. Bari E, Ferrarotti I, Torre ML, Corsico AG, Perteghella S. Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: The long way through "pharmaceuticalization" for the best formulation. *J Control Release* 2019;309:11-24. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.07.022.
15. Guo H, Su Y, Deng F. Effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in lung diseases: Current status and future perspectives. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(2):440-58. DOI: 10.1007/s12015-020-10085-8.
16. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Lim SK. Immunotherapeutic potential of extracellular vesicles. *Front Immunol.* 2014;5:518. DOI:10.3389/fimmu.2014.00518.
17. Khatri M, Richardson LA, Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):17. DOI:10.1186/s13287-017-0750-x.
18. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, Vitali SH, Liu X, Ericsson M, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):104-16. DOI:10.1164/rccm.201705-0925OC.