



Terapi Berbasis Sel: Perkembangan Terkini

Cipta Mahendra

Departemen Kimia-Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Terapi berbasis sel mulai mendapat perhatian ketika James P. Allison dan Tasuku Honjo mendapat hadiah Nobel bidang fisiologi/kedokteran pada tahun 2018 atas penemuan mekanisme inhibisi regulasi sel T dalam sistem imun, yang sangat berguna untuk memajukan modalitas imunoterapi. Terapi berbasis sel sejauh ini menggunakan dua jenis sel, yaitu sel imun dan sel punca. Terapi berbasis sel potensial sebagai terapi medis di masa depan, meskipun kini masih dalam tahap penelitian. Artikel ini bertujuan memberikan pengantar seputar terapi berbasis sel dan perkembangan terkini.

Kata kunci: Imunoterapi, sistem imun

ABSTRACT

Cell-based therapies start to gain attention when Nobel prize in physiology/medicine was awarded to James P. Allison and Tasuku Honjo in 2018 for their discovery in immune system's T cell inhibition mechanism which is very valuable in immunotherapy. To date, cell-based therapies consist of two types of cells: immune cells and stem cells. Cell-based therapies are deemed future therapy in medicine, although their use are currently still in the research phase. This review is an overview and recent updates regarding cell-based therapies. **Cipta Mahendra. Cell-based Therapies: Recent Advances**

Keywords: Immune system, immunotherapy

PENDAHULUAN

Tahun 2018 lalu, hadiah Nobel bidang Kedokteran diberikan kepada James P. Allison dan Tasuku Honjo atas penemuan mekanisme inhibisi regulasi sel T (*checkpoint inhibitor*) dalam sistem imun.¹ Hal ini sangat membantu menaikkan efikasi terapi kanker yang menggunakan modalitas imunoterapi. Sementara itu, pada akhir tahun 2019 tersiar kabar peresmian pusat produksi sel punca (*stem cell*) dan produk metabolit nasional di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM).² Kabar ini sangat berdampak terhadap legitimasi terapi sel punca di Indonesia sebagai penerapan nyata terapi sel, yang sebenarnya sudah dimulai sejak 2007.³ Peresmian layanan sel punca di Indonesia memberi harapan baru untuk kemajuan teknologi kedokteran Indonesia.

TERAPI SEL

Menurut *American Society of Gene + Cell Therapy*, terapi sel merupakan terapi yang berfungsi untuk meringankan atau menyembuhkan penyakit melalui transfer sel hidup dan intak. Secara umum sampai

sekarang terdapat dua jenis sel yang diteliti dan berpotensi terapeutik, yaitu sel punca (*stem cell*) dan sel imun (*immune cell*).⁴

Sel punca yaitu sel tak terdiferensiasi yang mampu berproliferasi, memperbarui diri, dan berdiferensiasi menjadi sel jenis lain yang spesifik (*specialized*).⁵ Pada mamalia (termasuk manusia), sumber sel punca dapat diambil dari dua sumber, yaitu embrio (*embryonic stem cells/ESC*) dan manusia (*adult*). Sel punca dari embrio biasanya diambil dari massa sel dalam (*inner cell mass*) *blastocyst* saat proses embriogenesis berlangsung, sedangkan sel punca dari manusia umumnya diambil dari sumsum tulang.⁵ Sel-sel punca dari embrio memiliki kemampuan diferensiasi lebih tinggi daripada yang berasal dari manusia dewasa; makin lanjut tahapan perkembangan embrio, makin berkurang potensinya untuk berdiferensiasi.^{5,6} Kemampuan diferensiasi ini menjadi dasar klasifikasi sel punca; menurut potensinya, sel punca dikelompokkan menjadi sel punca totipoten, pluripoten, multipoten, oligopoten, dan unipoten, diurutkan dari yang tertinggi hingga terendah (**Tabel 1**).⁶

Perkembangan sangat signifikan penelitian sel punca dimulai pada tahun 2006. Sebuah penelitian yang dipimpin peneliti asal Jepang, Shinya Yamanaka, telah menemukan cara mengembalikan potensi sel punca manusia dewasa menjadi seperti sel punca embrio yang pluripoten, yaitu dengan menemukan empat faktor transkripsi (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) yang dapat memprogram ulang sel punca tersebut (**Gambar 1**).^{6,7} Dengan adanya penemuan ini, tidak lagi diperlukan sel punca embrio atau bahkan sel punca tali pusat (plasenta) untuk mendapatkan sel punca dengan potensi tinggi, tetapi cukup dengan sel punca manusia biasa. Selain itu, masalah etis dan moral terkait pengambilan sel punca pada embrio juga diatasi melalui alternatif pemrograman ulang sel punca tersebut. Dalam istilah biologi, sel punca terprogram ini disebut sebagai *induced pluripotent stem cells* (iPSC).

Baik sel ESC maupun iPSC dapat dikultur (*cultured*) dalam laboratorium untuk pembelahan sel dan perangsangan diferensiasinya sesuai target organ tubuh

Alamat Korespondensi email: ciptamahendra@yahoo.com



TINJAUAN PUSTAKA



yang ingin diterapi. Selanjutnya hasil kultur tersebut ditransfer ke tubuh pasien.

Terapi berbasis sel imun yang kini sedang dalam penelitian, yaitu penggunaan sel CD8 limfosit T (sel sitotoksik) untuk melawan kanker.⁸⁻¹⁰ Sel-sel kanker sering mengembangkan mekanisme resistensi agar tidak terdeteksi oleh sel CD8, sehingga dapat terus memperbanyak diri.⁸ Fisiologi sel CD8 yang bertumpu pada pengenalan kompleks *major histocompatibility complex* (MHC) dan sistem kontrol *negative checkpoint* sebenarnya diperlukan agar aktivasi sel CD8 terjadi pada saat yang tepat (mencegah reaksi autoimun), namun sistem ini pulalah yang dimanfaatkan sel-sel kanker untuk menghindari dari deteksi sel CD8, yaitu dengan modifikasi kompleks MHC dan ekspresi molekul kostimulator di permukaan selnya. Modifikasi MHC akan membuat sel CD8 tidak lagi mampu mengenali sel kanker sebagai sel asing, sedangkan ekspresi molekul kostimulator mengaktifkan jalur persinyalan *negative inhibitor* dan berujung apoptosis sel CD8.⁸

Upaya untuk mengatasi hal itu adalah dengan melakukan modifikasi reseptor antigen permukaan sel CD8 pasien secara *ex vivo* (dalam laboratorium), yaitu menghilangkan molekul reseptor MHC dan sistem kontrol *negative checkpoint*-nya dan kemudian ditransfusikan kembali ke tubuh pasien (**Gambar 2**).⁹ Dengan modifikasi itu, diharapkan sel CD8 dapat mendeteksi lebih baik dan mengeliminasi sel-sel kanker.

Sel-sel CD8 yang terpilih dan diharapkan menjadi lebih poten untuk melawan sel kanker setelah pengeditan molekul-molekul reseptornya tersebut dikenal sebagai *chimeric antigen receptor T-cell* (CAR-T cell). Sejauh ini, pengembangan modifikasi reseptor CAR-T cell sudah memasuki generasi keempat (**Gambar 3**).¹⁰ Setiap generasi ditandai dengan adanya penambahan molekul reseptor baru untuk menaikkan efektivitas dan efikasi eliminasi sel-sel kanker.

KONSEP TERAPI GEN SEBAGAI DASAR TERAPI SEL

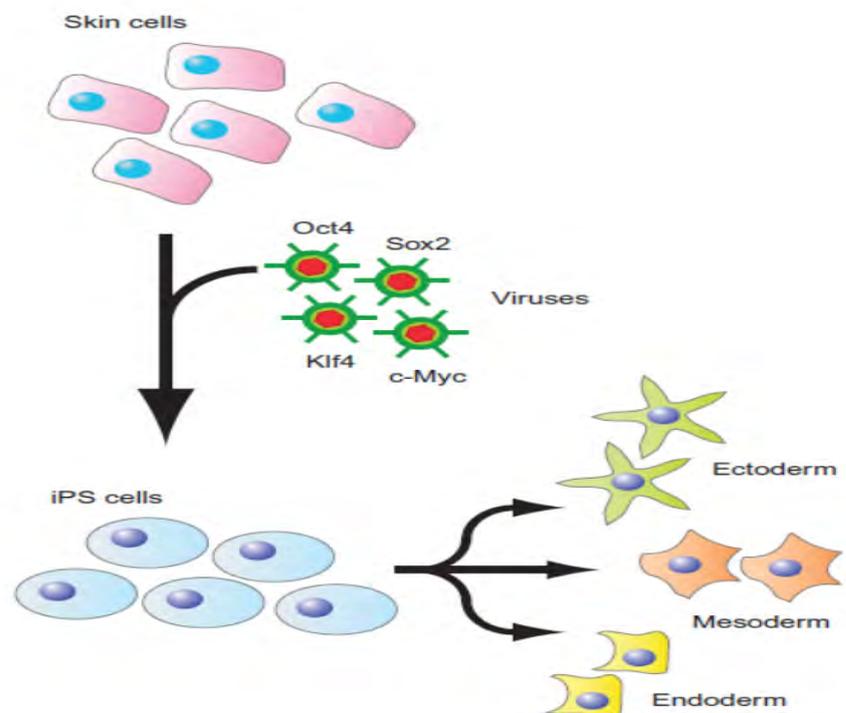
Terapi gen adalah upaya modifikasi genom melalui introduksi, penghapusan, atau perubahan susunan kode genetik melalui transfer materi genetik dengan tujuan untuk merawat atau menyembuhkan penyakit.^{11,12}

Adanya perbaikan kode genetik berdampak pada sintesis protein terkait, berupa pengurangan sintesis protein yang defek, peningkatan sintesis molekul protein normal (untuk menghambat progresi penyakit), dan/atau produksi protein baru.¹²

Terapi gen dimaksudkan untuk kelainan-kelainan genetik yang tidak bisa diobati secara medikamentosa biasa. Terdapat dua jenis terapi gen secara garis besar, yaitu terapi gen somatik dan gen germinal (*germline*).¹³ Hingga kini, mayoritas penelitian terapeutik berfokus

Tabel 1. Tingkat potensi diferensiasi sel punca.⁶

Kemampuan Diferensiasi	Deskripsi	Sumber/Contoh
Totipoten	Potensi diferensiasi tertinggi. Mampu membelah diri dan berdiferensiasi menjadi sel apapun dari sebuah organisme. Dapat membentuk sel-sel penyusun 3 lapisan germinal embrio (ektoderm, mesoderm, endoderm) dan struktur/organ ekstraembrionik (contoh: plasenta).	Sel-sel zigot
Pluripoten	Dapat membentuk sel-sel penyusun 3 lapisan germinal embrio, tetapi tidak dapat membentuk struktur/organ ekstraembrionik.	Sel punca embrio (<i>embryonic stem cells/ESC</i>) <i>Induced pluripotent stem cells</i> (iPSC)
Multipoten	Spektrum potensi diferensiasi lebih sempit daripada pluripoten. Dapat berdiferensiasi untuk suatu gugus keturunan (<i>lineage</i>) sel spesifik.	Sel punca hematopoietik → eritrosit, trombosit, leukosit
Oligopoten	Spektrum potensi diferensiasi lebih sempit daripada multipoten. Jenis diferensiasi <i>lineage</i> -nya lebih sedikit.	Sel punca mieloid → leukosit
Unipoten	Potensi diferensiasi terendah. Spektrum potensi diferensiasi paling sempit. Tidak dapat berdiferensiasi menjadi jenis sel lain → hanya membelah diri	Sel punca kulit Sel punca spermatogonial



Gambar 1. Skema metode pemrograman ulang (*reprogramming*) sel punca unipoten (sel kulit/*skin cells*) menjadi sel punca pluripoten (*induced pluripotent stem cells/iPS cells*). Empat faktor transkripsi (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) – dikenal sebagai faktor Yamanaka – diinsersikan pada sel kulit melalui infeksi virus yang membawa gen pengkode faktor-faktor tersebut. Setelah proses tersebut, sel kulit berubah menjadi sel iPS pluripoten, yang kembali mendapat kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel turunan tiga lapisan germinal embrio (ektoderm, mesoderm, endoderm).⁷



TINJAUAN PUSTAKA



pada gen somatik. Riset gen germinal kontroversial karena berimplikasi langsung pada masalah etis, sehingga penelitian dalam ranah ini masih sangat minim.

Prinsip terapi gen adalah mengganti lokus gen abnormal penyebab kelainan dengan gen normal. Untuk tujuan ini, sebuah vektor (molekul pembawa) digunakan sebagai perantara untuk mengantarkan gen normal ke sel target yang mengandung lokus gen abnormal tersebut. Sejumlah vektor dapat dipakai (Tabel 2), paling umum menggunakan vektor virus.¹³ Virus tersebut sudah dibuang genom aslinya, lokus gen terapeutiknya dimasukkan agar tetap dapat melakukan proses infeksi sel target seperti biasanya, tetapi tidak menyebabkan penyakit.¹² Proses modifikasi vektor tersebut dilakukan *in vitro* sebelum diberikan ke tubuh pasien.

Kode genetik sebagai dasar penyusun semua makhluk hidup dijadikan dasar dari upaya semua perawatan dan penyembuhan kelainan tingkat molekuler dan sel. Selain digunakan untuk sel-sel tubuh dengan defek genetik, konsep terapi gen juga digunakan untuk terapi CAR-T cell dan juga sel punca. Efikasi sel CD8 untuk terapi CAR-T cell bergantung pada modifikasi reseptor, yang ekspresinya diatur melalui lokus gen baru yang mengode sintesis protein reseptornya. Pengantaran lokus gen baru ke sel tersebut menggunakan sejumlah vektor seperti virus, nanopartikel, transposon, elektroporasi, dan hingga CRISPR/Cas9.^{9,10}

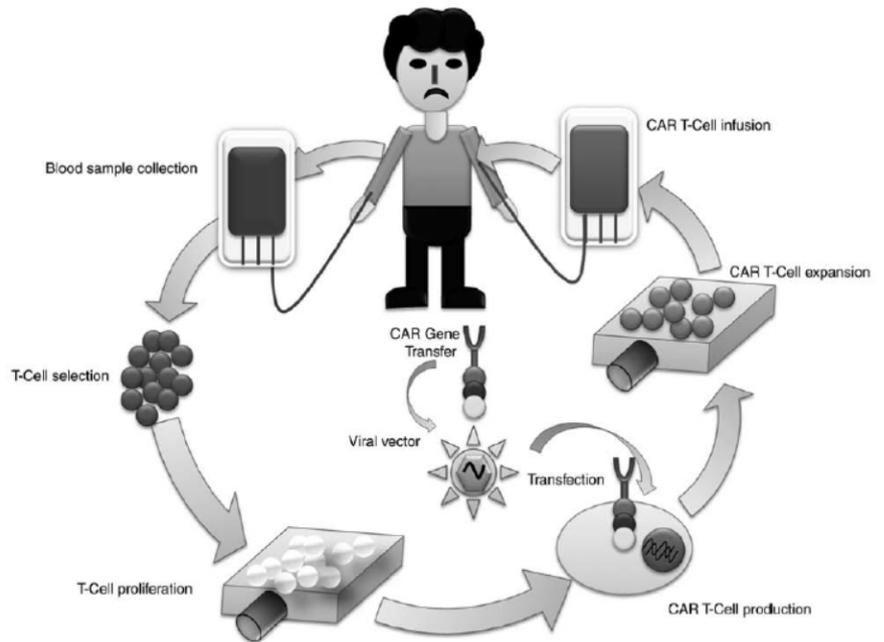
Sampai saat ini, penelitian terapi sel punca masih berfokus pada pemanfaatan *autologous* karena alasan keamanan. Selain itu, sel punca *autologous* tentu memiliki materi genetik sama dengan pasiennya (*autogenic*), sehingga meminimalkan manipulasi laboratorium sebelum ditransfer ke tubuh pasien. Selain untuk keperluan terapeutik, sel punca juga digunakan untuk tujuan riset (*modelling/* simulasi penyakit, transfer eksosom, riset farmakologi, dsb), menggunakan vektor-vektor untuk mengedit genom selnya dan melihat progresi perjalanan kehidupan sel tersebut setelah intervensi tertentu (*gene knockout*, transfeksi vektor, efek obat, dsb).^{6,14}

TANTANGAN PENGEMBANGAN TERAPI SEL

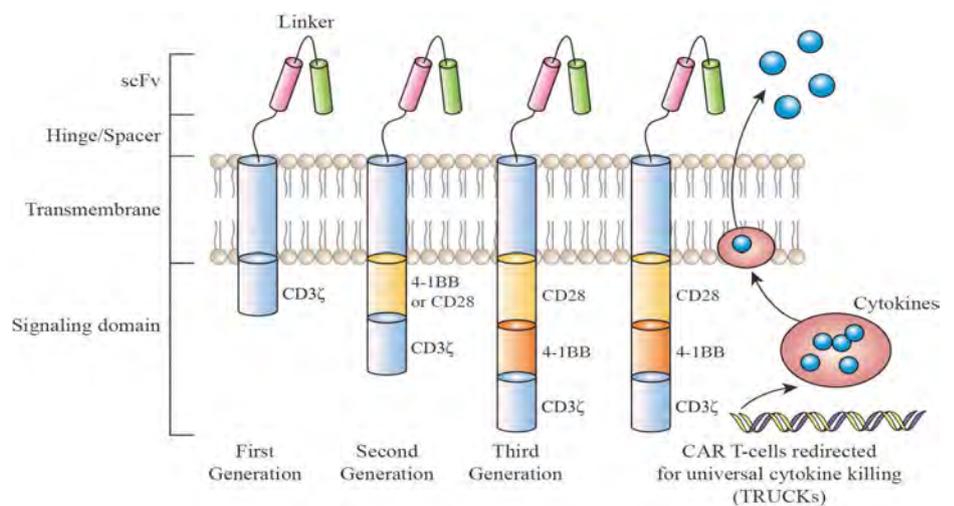
Meskipun menjanjikan, sejumlah masalah masih ditemui dalam riset terapeutik sel punca. Meskipun penggunaan sel iPSC *autologous*

menjadi solusi utama sebagai alternatif sel ESC dan masalah keamanan terkait reaksi imun, risiko tumor masih menjadi kendala besar.^{6,7} Pemrograman ulang sel punca melalui induksi faktor Yamanaka pada iPSC tampaknya meningkatkan risiko ekspresi gen onkogenik dan mutasi materi genetik sel; probabilitas keberhasilan perangsangan sel punca dengan

faktor transkripsi Yamanaka masih rendah.⁶ Selain itu, risiko terkait prosedur transfer sel punca ke target organ pasien juga masih belum sepenuhnya diketahui.^{4,7} Pengenalan sel punca ke target organ masih perlu diteliti pengaruhnya terhadap fisiologi organnya dalam jangka panjang. Keberhasilan integrasi sel punca dengan organ targetnya harus menjadi



Gambar 2. Alur terapi kanker menggunakan *chimeric antigen receptor T-cell* (CAR-T cell). Darah pasien diambil untuk menjalani seleksi sel CD8 limfosit T yang memiliki afinitas tinggi terhadap sel kanker pasien melalui proses leukoforesis. Sel-sel CD8 yang terpilih kemudian dimodifikasi reseptornya menggunakan vektor virus untuk proses transfeksi sel oleh gen CAR, sehingga mengekspresikan molekul reseptor CAR di permukaan selnya. Sel-sel hasil transfeksi ini kemudian diperbanyak dan ditransfusikan kembali ke tubuh pasien.⁹



Gambar 3. Empat generasi pengembangan modifikasi CAR-T cell. Setiap generasi ditandai dengan pembaruan modifikasi reseptor. Pada generasi pertama, modifikasi ditujukan untuk meningkatkan afinitas sel CD8 dalam mengenali sel kanker sebagai sel asing. Generasi kedua dan ketiga ditandai dengan modifikasi reseptor untuk memperkuat pengenalan sel kanker dan inisiasi kaskade respons imun yang diinginkan. Generasi keempat ditandai dengan modifikasi untuk penguatan pengenalan sel kanker oleh CAR-T cell pada tumor padat (*solid tumor*).¹⁰



TINJAUAN PUSTAKA



perhatian untuk tujuan terapeutik sel punca. Kendala lain yaitu masih dimungkinkan adanya inisiasi respons imun pasien penerima sel punca setelah transfer. Manipulasi sel punca di laboratorium (ekstraksi, kultur, introduksi faktor transkripsi) memungkinkan risiko tersebut meskipun berasal dari tubuh pasien sendiri.⁴

Sampai saat ini, *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat hanya menyetujui (*approved*) penggunaan terapeutik sel punca untuk kasus-kasus kelainan terkait hematologi.¹⁵ Badan tersebut telah memperingatkan bahwa masih belum cukup bukti ilmiah untuk terapi sel punca selain untuk yang disebutkan.¹⁶ Penelitian untuk kelainan hematologi jauh lebih banyak karena lebih sederhana dibandingkan kelainan-kelainan organ padat (*solid tumor*), yang tersusun dari banyak jenis sel dan konfigurasi genetik. Diharapkan penggunaan sel punca tidak terbatas hanya untuk penyakit darah.

Berbagai penelitian terkait penggunaan terapeutik sel punca untuk kelainan-kelainan lain, yaitu pada trauma *spinal cord*, gagal jantung dan ginjal, degenerasi makula dan retina, ruptur tendon, osteoarthritis, diabetes melitus tipe 1, penyakit pada gigi dan gusi, bahkan Alzheimer dan *stroke*, termasuk untuk kepentingan estetis.^{5-7,14,17} Meskipun terkesan sangat menjanjikan, penelitian-penelitian tersebut mayoritas masih dilakukan pada hewan. Untuk penelitian pada manusia masih harus dilakukan riset mendalam untuk memastikan keamanan dan juga terciptanya standar protokol baku, dari tahap ekstraksi dan diferensiasi sel punca, produksi, sampai transfer ke target organ pasien.¹⁴

Situasi serupa juga berlaku untuk perkembangan terapi CAR-T *cell* saat ini. Sejumlah efek samping antara lain neurotoksisitas, *cytokine release syndrome* (CRS), aplasia sel B, sindrom lisis tumor, dan anafilaksis (**Tabel 3**).^{9,10} Aktivasi dan proliferasi CAR-T *cell* memicu produksi sitokin tubuh, yang jika tidak terkontrol dapat mengakibatkan gejala seperti nyeri kepala, demam dan lesu, sampai takikardi, delirium, dan syok.⁹ Masalah lain untuk terapi CAR-T *cell* yaitu terkait efikasi⁹ dan potensi *off-target*, yaitu CAR-T *cell* justru menyerang sel/jaringan normal (**Tabel 3**).¹⁰ Peluang sel kanker untuk terus bermutasi dan mengganti atau menghilangkan ekspresi ligan di permukaan selnya dapat menurunkan efikasi terapi karena CAR-T *cell* tidak bisa lagi mengenal

Tabel 2. Vektor-vektor yang dapat dipakai untuk terapi gen.^{9,10,13}

Vektor	Deskripsi/Jenis/Contoh
Fisik	Injeksi langsung materi genetik ke sel target Liposom, nanopartikel Kalsium fosfat (transfeksi) Elektroporasi
Virus	Retrovirus Adenovirus <i>Adeno-associated virus</i> Herpes simpleks
Reseptor	Transfer genetik melalui reseptor permukaan sel target
DNA Rekombinan	Transposon CRISPR/Cas9 Transfer mRNA
Artifisial	Kromosom artifisial
Lokus Gen Terkait	Aktivasi ekspresi lokus gen terkait yang berhubungan (<i>indirect</i>)

DNA: *deoxyribonucleic acid*; mRNA: *messenger ribonucleid acid*; CRISPR: *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*

Tabel 3. Efek samping/kendala terapi CAR-T *cell*.¹⁰

Efek Samping/Kendala	Deskripsi
"On-target, on-tumor"	Lisis sel/jaringan tumor Pelepasan komponen sel tumor ke sirkulasi tubuh yang masif → sindrom lisis tumor
"On-target, off-tumor"	Pengenalan ligan sesuai, tetapi pada sel/jaringan normal, bukan tumor
"Off-target, off-tumor"	Reaksi inflamasi berlebih, di luar lingkungan sekitar tumor
<i>Cytokine release syndrome</i> (CRS)	Pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi berlebih oleh CAR-T <i>cell</i> (IFN- γ , IL-6, TNF- α)
Neurotoksik	Ensefalopati difus, terutama akibat sitokin sistemik yang diangkut menuju cairan otak (CSF)

IFN- γ : interferon-gamma; IL-6: interleukin-6; TNF- α : *tumor necrosis factor-alpha*; CSF: *cerebrospinal fluid*

target sel kankernya.⁸ Risiko kejadian *secondary leukemias* juga bisa terjadi karena CAR-T *cell* itu sendiri yang justru menjadi ganas akibat mutasi pasca-manipulasi dalam proses kultur.¹⁰ Hal-hal demikian harus dipertimbangkan dan diantisipasi sebelum memutuskan pemberian terapi ini.

Sejumlah upaya bisa dilakukan untuk meningkatkan efikasi dan keamanan terapi CAR-T *cell*, yaitu menggabungkan dengan terapi lain (misal: *checkpoint inhibitors*), memperbaiki desain reseptornya, dan membuat mekanisme *safety switches* melalui *suicide genes* untuk delesi CAR-T *cell* yang bereaksi tidak diinginkan pasca-transfer.^{9,10}

Sepertihalnyaselpunca, FDA baru mengeluarkan persetujuan penggunaan terapeutik CAR-T *cell* untuk hanya kelainan hematologi, lebih spesifik yaitu untuk keganasan sel limfosit B (*tisagenlecleucel*, *axicabtagene ciloleucel*).¹⁵ Terapi jenis keganasan hematologi lain masih dalam tahap riset. Berbagai penelitian untuk tumor padat juga masih belum menunjukkan hasil positif⁹ dan dalam penelitian.^{8,9}

Saat ini biaya terapi CAR-T *cell* masih sangat mahal, sehingga umumnya masih dipakai sebatas uji klinik atau sebagai upaya terakhir pengobatan keganasan yang tidak lagi ampuh dengan medikamentosa.⁸ Di Indonesia, saat ini terapi CAR-T *cell* masih belum ada.

Harapan untuk masa depan adalah agar terapi ini makin berkembang dan menjadi terapi standar tidak hanya untuk keganasan darah, tetapi juga untuk keganasan lain. Harapan lain setelah melalui telaah dan riset komprehensif, penggunaan medis makin populer, sehingga dapat menurunkan biaya.

SIMPULAN

Terapi berbasis sel merupakan sebuah upaya terapeutik yang berpotensi besar dalam dunia medis, terutama untuk kanker dan kelainan bawaan/genetik. Penerapan terapi ini hingga kini masih dalam tahap penelitian untuk memastikan keamanannya dan berhasil memuaskan tanpa efek samping fatal seperti salah sasaran, risiko keganasan baru, dan reaksi imun. Hingga kini terapi sel punca dan imunoterapi hanya disetujui untuk pengobatan kasus-kasus kelainan/keganasan hematologi.



DAFTAR PUSTAKA

1. Press release: The Nobel Prize in physiology or medicine 2018 [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
2. UI resmikan pusat produksi sel punca dan produk metabolit nasional [Internet]. 2019 Dec 18 [cited 2021 Apr 1]. Available from: <https://www.ui.ac.id/ui-resmikan-pusat-produksi-sel-punca-dan-produk-metabolit-nasional/>
3. Anna LK, editor. Sel punca tak obati semua penyakit. Kompas [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://health.kompas.com/read/2015/10/29/141500623/Sel.Punca.Tak.Obati.Semua.Penyakit?page=all>
4. American Society of Gene + Cell Therapy. Gene and cell therapy FAQ's [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.asgct.org/education/more-resources/gene-and-cell-therapy-faqs>
5. Elbuluk A, Einhorn TA, Iorio R. A comprehensive review of stem-cell therapy. *JBJS Rev.* 2017;5(8):15.
6. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz, Rybak Z. Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68.
7. Mummery C, Van de Stolpe A, Roelen BAJ, Clevers H. Stem cell: Scientific facts and fiction. 2nd ed. UK: Elsevier; 2014.
8. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol.* 2019;94(1):3-9.
9. Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S, Sen P, Ganguly P, Ganguly N. CART cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol Rep.* 2019;42(6):2183-95.
10. Androulla MN, Lefkothea PC. CAR T-cell therapy: A new era in cancer immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(1):5-18.
11. Anguela XM, High KA. Entering the modern era of gene therapy. *Annu Rev Med.* 2019;70:273-88.
12. Food and Drug Administration. What is gene therapy? How does it work? [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-gene-therapy-how-does-it-work>
13. Patil SR, Al-Zoubi IA, Raghuram PH, Misra N, Yadav N, Alam MK. Gene therapy: A comprehensive review. *Int Med J.* 2018;25(6):361-4.
14. Amin S, Chen S. Pluripotent stem cells and their therapeutic applications. In: Templeton NS, editor. *Gene and cell therapy – Therapeutic mechanisms and strategies.* 4th ed. USA: Taylor & Francis Group; 2015. p.743-56.
15. Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
16. Food and Drug Administration. Consumer alert on regenerative medicine products including stem cells and exosomes [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/consumers-biologics/consumer-alert-regenerative-medicine-products-including-stem-cells-and-exosomes>
17. Somasundaram I, Anandan K, Marappagounder D. Promises of stem cell research and therapeutics. In: Somasundaram I, editor. *Stem cell therapy for organ failure.* India: Springer; 2014. p.3-13.