

Tinjauan Pustaka

Transplantasi Stem Cell untuk Keganasan Hematologi

Desi Oktariana,^{1*} Legiran Legiran,² Phey Liana,¹ Kemas Y. Rahadiyanto,¹
Gita D. Prasasty,³ Evi Lusiana,⁴ Nia S. Tamzil⁴

¹Bagian Patologi Klinik, Sains Biomedik, ²Bagian Anatomi, Sains Biomedik, ³Bagian Parasitologi, Sains Biomedik, ⁴Bagian Farmakologi, Sains Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

*Korespondensi: desioktariana@fk.unsri.ac.id
Diterima 10 Februari 2022; Disetujui 31 Agustus 2022
<http://doi.org/10.23886/ejki.10.123.186>

Abstrak

Insiden keganasan hematologi terus bertambah serta memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Keganasan hematologi adalah kondisi sel-sel hematologi seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit, tumbuh tidak terkendali dan tidak mengalami kematian sehingga mendominasi populasinya dan tidak dapat berfungsi normal. Terapi stem cell pada keganasan hematologi yang disebut juga terapi transplantasi sumsum tulang, merupakan modalitas terapi utama untuk gangguan hematologi dan keganasan yang memungkinkan pemulihan komponen seluler darah, termasuk monosit, limfosit, basofil, eosinofil, neutrofil, eritrosit, dan trombosit. Stem cell yang dapat digunakan pada keganasan hematologi adalah kombinasi hematopoietic stem cell (HSC) dan mesenchymal stem cells (MSC) untuk transplantasi sumsum tulang dan pemulihan kekebalan untuk gangguan hematologi. Penggunaan HSC dengan ko-terapi MSC dapat memfasilitasi kelangsungan hidup cangkok dari transplantasi HSC.

Kata kunci: keganasan, hematologi, stem cell.

Stem Cell Transplantation for Hematology Malignancy**Abstract**

The incidence of hematological malignancies continues to increase and has a high rate of morbidity and mortality. Hematological malignancies are conditions of hematological cells such as erythrocytes, leukocytes, and platelets, growing uncontrollably and not dying so that they dominate the population and cannot work normally. Stem cell therapy in hematological malignancies, also known as bone marrow transplantation therapy, is the main therapeutic modality for hematological disorders and malignancies that supports the restoration of cellular components of blood, including monocytes, lymphocytes, basophils, eosinophils, neutrophils, erythrocytes, and platelets. Stem cells that can be used in hematological malignancies are a combination of hematopoietic stem cells (HSC) and mesenchymal stem cells (MSC) for bone marrow transplantation and immune restoration for hematological disorders. The use of HSCs with MSC co-therapy can help revive grafts from HSC transplants.

Key words: malignancy, hematology, stem cell.

Pendahuluan

Keganasan hematologi terdiri atas kumpulan kondisi heterogen yang berasal dari sel-sel sumsum tulang dan sistem limfatik. Terdapat tiga kelompok besar keganasan hematologi, yaitu leukemia, limfoma, dan neoplasma sel plasma. Insiden keganasan hematologi meningkat tetapi perilaku epidemiologinya sulit digambarkan secara konsisten.¹

Stem cell adalah sel manusia khusus yang mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel.² Terapi *stem cell* pada keganasan hematologi yang disebut juga terapi transplantasi sumsum tulang, merupakan modalitas utama untuk pengobatan gangguan hematologi dan keganasan yang memungkinkan pemulihan komponen seluler darah, termasuk monosit, limfosit, basofil, eosinofil, neutrofil, eritrosit, dan trombosit.³ Masalah utama penggunaan transplantasi sumsum tulang untuk pengobatan gangguan hematologi adalah perkembangan fenomena imunologi seperti penolakan transplantasi dan *graft vs host disease* (GvHD).⁴ *Stem cell* yang digunakan pada transplantasi sumsum tulang untuk keganasan hematologi adalah jenis *hematopoietic stem cell* (HSC).

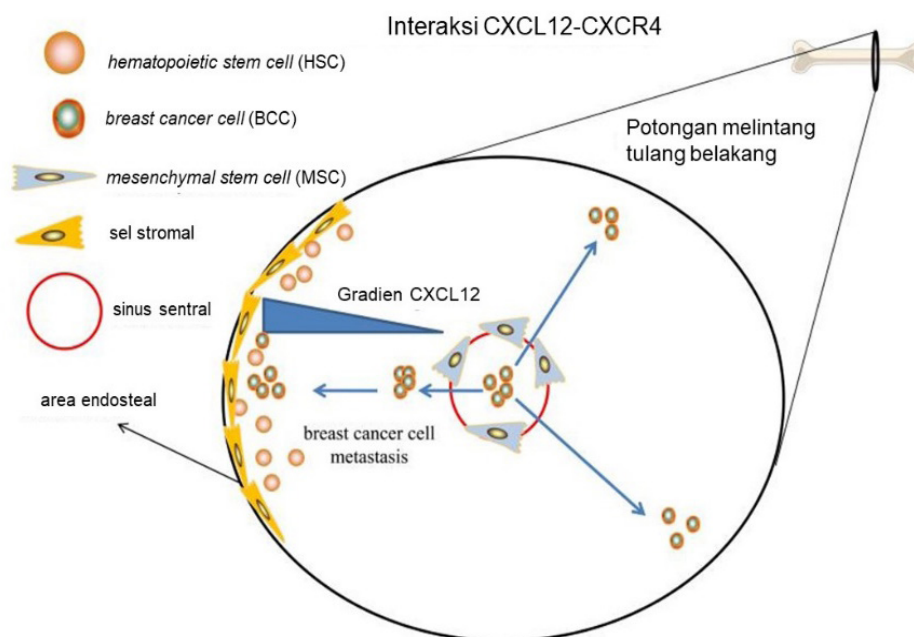
Artikel ini membahas *mesenchymal stem cells* (MSC) untuk transplantasi sumsum tulang dan pemulihan kekebalan pada gangguan hematologi. HSC dengan ko-terapi MSC dapat memfasilitasi kelangsungan hidup cangkok dari transplantasi

HSC.⁵ Persiapan *stem cell* meliputi identifikasi, mobilisasi, isolasi, panen, pengolahan, aplikasi dan implementasi.

Identifikasi Sumber Stem Cell

Untuk keganasan hematologi, terapi *stem cell* yang digunakan adalah transplantasi sumsum tulang karena banyak mengandung HSC. Sumber *stem cell* dapat diperoleh dari transplantasi *syngeneic*, *allogeneic*, dan *autologous*. Transplantasi *syngeneic* merupakan transplantasi dari donor kembar identik, transplantasi *allogeneic* adalah transplantasi dari donor keluarga atau donor manusia lainnya dan transplantasi autologus merupakan transplantasi dari tubuh pasien sendiri bila masih didapatkan *stem cell* yang sehat.⁶

Transplantasi sumsum tulang telah dipraktikkan selama beberapa dekade untuk terapi gangguan hematologi dengan tujuan mentransplantasikan HSC. Terapi immunosupresif telah menjadi andalan, tetapi tingkat keparahan efek samping menjadikannya pilihan yang tidak diinginkan.⁷ MSC di daerah vaskular sumsum tulang, berfungsi sebagai pendukung seluler untuk *niche* HSC. *Niche* adalah lingkungan mikro tempat *stem cell* berada dan berinteraksi dengan tipe sel lain.⁸ Terapi kombinasi HSC dengan MSC terbukti memfasilitasi pengikatan sel hematopoietik dengan *graft vs host disease* (GvHD). Sifat penekan kekebalan MSC telah dieksplorasi pada terapi gangguan inflamasi dan autoimun. Mekanisme



Gambar 1. Potongan Melintang Sumsum Tulang untuk Menggambarkan Lokasi Relatif Niche MSC dan HSC.⁵

MSC menekan GvHD tidak jelas, namun bukti eksperimental menunjukkan sebagian terjadi akibat modulasi respons imun seperti induksi sel T regulator.⁷

Lokasi Sumber Stem Cell

Hematopoiesis dihasilkan dari HSC, yaitu sel multipoten yang memperbaharui diri.⁹ HSC terletak di sumsum tulang dewasa individu sehat di *niche* tertentu. Istilah *niche* pertama kali dikemukakan oleh Schofield.¹⁰ *Niche* menyediakan lingkungan mikro fasilitatif yang mendukung pembaruan diri dan diferensiasi HSC.¹¹ HSC umumnya terletak di daerah sumsum tulang yang relatif hipoksia di dekat endosteum. Sumsum tulang juga merupakan rumah bagi MSC. Meskipun MSC juga dapat berada di area endosteum, sebagian besar *stem cell* terletak di sisi abluminal sinus sentral di area yang relatif hiperoksik.¹⁰ Habitat bersama MSC dan HSC di rongga sumsum penting karena MSC menimbulkan osteoblas dan stroma, yang mencari tempat tinggal di dekat endosteum dan mendukung fungsi HSC (Gambar 1). Lingkungan mikro HSC sebagian bergantung pada keturunan seluler MSC.

MSC terletak di perivaskular dan berdiferensiasi menjadi osteoblas yang menyediakan lingkungan mikro pendukung untuk *niche* HSC. *Niche* HSC berada di dekat area endosteal di wilayah tinggi CXCL12. Setelah berinteraksi dengan MSC, *breast cancer cell* (BCC) bermigrasi ke endosteum dan terlibat dalam pensinyalan CXCL12/CXCR4 yang berpotensi membentuk dormansi di sumsum tulang.¹²

Disarankan dua *niche* berbeda untuk mendukung HSC yang ditransplantasikan di sumsum tulang yaitu *niche* perivaskular yang berisi MSC dan *niche* endosteal yang berisi osteoblas.¹³ *Niche* perivaskular berfungsi sebagian melalui pensinyalan CXCL12; terdiri atas sel endotel sumsum tulang dan sel retikuler.⁹ HSC di *niche* perivaskular berhubungan dengan siklus sel. Dalam *niche* perivaskular, sel endotel mendukung pembaruan diri HSC untuk mendukung hematopoiesis.¹⁴ *Niche* osteoblastik, bertindak melalui adhesi seluler dan faktor terlarut seperti angiopoietin dan osteopontin untuk mengatur fungsi HSC.¹⁵ HSC di *niche* osteoblastik umumnya diam karena interaksi fisik dengan osteoblas.¹⁰ *Niche* tersebut memberikan isyarat penting untuk menentukan apakah HSC harus memperbarui diri untuk mempertahankan pluripotensi atau berdiferensiasi menjadi progenitor.¹⁶ *Niche* tidak saling eksklusif karena mungkin ada sifat seluler

yang berlebihan di setiap *niche* untuk regulasi fungsi HSC.¹⁷ Misalnya, ekspresi CXCL12 di osteoblas dapat menjadi penting dalam mempertahankan HSC di relung osteoblastik dan pensinyalannya menjadi penting untuk mengatur fungsi HSC.

Fungsi HSC diatur oleh molekul adhesi sel yang bergantung pada kalsium yang dikenal sebagai *cadherin*. Meskipun masih belum jelas bagaimana *cadherin* mendukung *niche* HSC, *N-cadherin* terbukti penting untuk ketenangan HSC, pemeliharaan pluripotensi, kemampuan pembaruan diri serta menahan HSC dan progenitornya di daerah endosteal. *N-cadherin* terlibat dalam interaksi antar sel dua arah antara sel progenitor hematopoietik dan sel stroma sumsum tulang serta penting dalam homing seluler ke rongga sumsum.¹⁰ *N-cadherin* berperan penting sehingga dianggap sebagai anggota tak ternilai dari *niche* hematopoietik. Lingkungan mikro sumsum telah dipelajari dalam model tiga dimensi untuk memahami migrasi, diferensiasi, dan pembaruan diri HSC.¹⁵

Cara Mendapatkan Sumber Stem Cell

Sumsum biasanya diperoleh dari krista iliaka anterior dan posterior donor dengan anestesi spinal atau umum, biasanya diperoleh sumsum total 10 - 15 ml/kg berat donor. Dari setiap tempat aspirasi dibatasi 3 - 5 ml untuk menghindari pengenceran berlebihan dengan darah perifer. Sumsum heparin disaring melalui saringan 0,3 mm dan 0,2 mm untuk menghilangkan spikula tulang dan lemak. Sumsum mungkin memerlukan perawatan *in vitro* lebih lanjut untuk menghilangkan sel yang tidak diinginkan termasuk menghilangkan sel darah merah donor untuk menghindari reaksi transfusi hemolitik dalam pengaturan transplantasi yang tidak kompatibel dengan ABO dan sel T donor untuk mencoba menghindari *graft vs host disease* (GVHD) atau sel tumor dari sumsum autologus. Risiko dalam donor sumsum kecil.¹⁸ development of stem cell therapies and basic hematopoietic research, test systems for hematopoietic stem cells are required to monitor the intrinsic and ex vivo-induced properties of these cells. In vitro assays for primitive hematopoietic cells (colony-forming units-blast, cobblestone area-forming cells, long-term culture-initiating cells [LTC-IC]

Peripheral blood stem cells dikumpulkan menggunakan teknik *continuous flow apheresis* dari donor yang sebelumnya diberikan faktor pertumbuhan hematopoietik saja atau setelah kemoterapi. *Engraftment* yang konsisten dan cepat diperoleh ketika dosis sel minimum terpenuhi, yaitu minimal 5×10^6 CD34+ sel/kg.¹⁹

HSC tunggal mampu merepopulasi seluruh sistem hematopoietik yang membutuhkan pembaruan diri tidak terbatas serta kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi setiap jenis sel hematopoietik. Pada manusia, hematopoiesis terjadi di rongga sumsum tulang tempat HSC berada. Uji *in vitro* telah dikembangkan untuk mengevaluasi sel hematopoietik yang belum matang secara fungsional.²⁰

Berbagai metode analisis *in vitro* telah dikembangkan untuk identifikasi dan kuantifikasi sel hematopoietik yang belum matang. Metode tercepat, analisis *flow cytometric*, adalah satu-satunya metode yang secara prospektif dapat mengidentifikasi dan mengisolasi HSC, namun metode ini tidak menyediakan data fungsional. Uji *colony forming cell* (CFC) adalah uji fungsional *in vitro* yang mewakili metode paling cepat kedua untuk mengidentifikasi progenitor hematopoietik. Uji CFC memberikan analisis fungsional terbatas karena membentuk koloni *multi-lineage* membutuhkan kemampuan berdiferensiasi serta pembaruan diri yang terbatas. Uji lain yang memerlukan waktu lebih lama adalah *cobblestone area-forming cells* (CAFC) dan *long-term culture initiating cells* (LTC-IC). Uji tersebut digunakan untuk mewakili populasi sel hematopoietik paling primitif yang dapat diuji secara fungsional *in vitro*. Kedua pengujian itu membutuhkan kapasitas pembaruan diri yang lebih luas daripada pengujian CFC.²⁰

Untuk mendapatkan *stem cell* yang sehat, penting untuk mengidentifikasi penanda permukaan sel yang dapat membedakan HSC normal dan *leukaemia stem cells* (LSC). Fenotipe molekuler HSC berhubungan dengan banyak fitur di berbagai kompartemen seluler. Di era penyortiran sel berbasis *flow cytometry*, pemanfaatan penanda permukaan sel memberikan kenyamanan tingkat tinggi untuk isolasi HSC. HSC normal biasanya memiliki fenotipe CD34+/CD38-/CD13-/CD33+/CD90+/CD123-lo/CD117+/CD71+.²¹ Fenotipe permukaan yang menyimpang dari sel induk AML biasanya tidak memiliki ekspresi CD90, CD117, dan HLA-DR tetapi ekspresinya kuat untuk CD123, CD96, CD44, *C-type lectin-like molecule-1* (CLL-1) atau CD47. Ada beberapa perdebatan tentang ekspresi molekul CD33 pada LSC AML dan pentingnya untuk terapi anti-AML. Menariknya, tidak seperti HSC biasa, LSC terkadang tidak memiliki ekspresi CD34.²²

Cara Memobilisasi Stem Cell

Regulasi *niche* HSC melibatkan beragam mekanisme pensinyalan yang mengatur *homing*

dan mobilisasi. *Homing* mengacu pada proses masuknya sel perifer ke sumsum tulang dan mobilisasi mengacu pada proses keluarnya sel dari rongga sumsum. Setelah meninggalkan *niche* sumsum tulang, HSC dapat menjadi sel amplifikasi sementara dan progenitor yang berkomitmen. Proses *homing* dan mobilisasi dikontrol ketat di sumsum tulang.¹⁵ Cedera atau stres di lingkungan hematopoietik dapat menyebabkan hilangnya dormansi.²³ Sekitar 1-5% HSC memasuki perifer per hari. Mekanisme pengaturan penting *niche* HSC adalah interaksi *stromal cell-derived factor-1* (SDF-1, CXCL12) dan *chemokine receptor 4* (CXCR4). Sumbu pensinyalan memunculkan jalur transduksi sinyal intraseluler yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel, proliferasi, homeostasis, dan pergerakan limfosit.²⁴ Ekspresi CXCL12 tinggi di area endosteal dan interaksinya dengan CXCR4 memungkinkan pemeliharaan ketenangan HSC dan perekrutan sel inflamasi lainnya ke sumsum tulang.

Interaksi CXCL12 dan CXCR4 penting karena terapi yang melibatkan HSC menggunakan sel dari sumsum tulang atau darah perifer; mobilisasi pertama harus dicapai.²⁵ *Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) secara tradisional telah digunakan untuk memobilisasi sel ke perifer, tetapi terkadang gagal untuk menginduksi mobilisasi.²⁴ Antagonis terhadap sumbu CXCL12/CXCR4 menghasilkan mobilisasi sel induk dan sel progenitor.²⁶ Penghambatan farmakologis dengan antagonis reseptor CXCR4, AMD3100, misalnya, menyebabkan mobilisasi sel induk yang dapat digunakan dalam transplantasi alogenetik dan autologus. Inhibitor molekul kecil CXCR4 seperti BKT140 dan plerixafor, menjadi berharga dalam pengobatan keganasan.²⁶

Peran sumbu pensinyalan pada keganasan sangat signifikan karena banyak sel kanker yang mengekspresikan CXCR4 sehingga memungkinkan *homing* keganasan ke organ target yang mengekspresikan CXCL12 seperti sumsum tulang.²⁷ Pada sel kanker, pensinyalan CXCL12/CXCR4 menghasilkan perkembangan tumor, metastasis, angiogenesis, dan kelangsungan hidup sel.²⁴ Sel kanker payudara yang mengekspresikan CXCR4 tingkat tinggi cenderung meningkat untuk metastasis ke tulang (Gambar 1).¹² Studi awal (laboratorium) menunjukkan AMD3100 mengganggu interaksi MSC dan sel kanker payudara, yang memiliki implikasi signifikan dalam kebangkitan kanker payudara dari sumsum tulang bertahun-tahun setelah dormansi.

Genom yang dipersonalisasi ikut berperan ketika mempertimbangkan bahwa pasien yang berbeda mungkin memiliki tingkat produksi CXCL12 yang bervariasi di sumsum tulang. Sel kanker payudara dari pasien dengan tingkat CXCL12 tinggi memiliki kemungkinan tinggi untuk metastasis jauh ke endosteal tulang. Sekresi CXCL12 oleh sel stellata hati terbukti memfasilitasi inisiasi kanker usus besar ke hati.²⁸ Sumbu CXCL12/CXCR4 penting secara klinis karena antagonis farmakologis menggunakan AMD3100 terbukti mengurangi kecenderungan metastasis sel karsinoma kolorektal.²⁸

Tingkat *engraftment* bergantung pada sumber *stem cell*, penggunaan *hematopoietic growth factor*, dan pilihan profilaksis terhadap GvHD. *Engraftment* paling cepat terlihat di *peripheral blood stem cells* yakni pemulihan jumlah granulosit 100/mm³ biasanya pada hari ke-10 dan 500/mm³ pada hari ke-12. Jika sumsum yang digunakan dibandingkan darah tepi, jumlah granulosit biasanya mencapai 100/mm³ pada hari ke-16 dan 500/mm³ pada hari ke-22 yang dapat dipercepat 4-6 hari dengan G-CSF atau GM-CSF pasca-transplantasi. Penggunaan metotreksat setelah transplantasi alogenetik menunda pemulihan dengan rerata 4 hari.²⁹

Aplikasi dan Implementasi Stem Cell Transplantasi HSC

Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) digunakan untuk menggantikan sistem imun pasien dengan disfungsi imun, seperti gangguan hemofagositik, penyakit autoimun, defisiensi imun gabungan yang parah, dan defek imun bawaan lainnya.³⁰ *Allogeneic stem cell transplant* (allo-SCT) melibatkan transplantasi sumsum tulang donor dari manusia yang secara genetik tidak identik dan digunakan sebagai terapi kuratif pasien dengan keganasan hematologis.³⁰ Keuntungan allo-SCT dibandingkan kemoterapi konvensional adalah terdapat risiko yang lebih rendah untuk resurgensi dan peningkatan kemungkinan survival. Allo-SCT dianggap terapi paling penting untuk pasien leukemia limfositik akut terutama yang positif untuk kromosom philadelphia karena tingkat kekambuhan relatif tinggi dengan kemoterapi.³¹ Transplantasi alogenetik sering diberikan untuk menyembuhkan pasien dengan leukemia mieloid akut, sindrom mielodisplastik, limfoma sel T kulit, sindrom sezary, dan mielofibrosis. Allo-SCT berfungsi menggantikan sistem hematopoietik inang termasuk yang memiliki sel displastik dengan HSC sehat.³² Donor saudara kandung yang cocok dengan antigen leukosit manusia (HLA) lebih

unggul dalam kemanjuran dibandingkan donor yang tidak terkait HLA. Pencocokan HLA adalah salah satu faktor personalisasi terpenting yang harus dipertimbangkan untuk mencapai *engraftment* terbaik. Beberapa derajat ketidakcocokan mungkin bermanfaat pada fenomena *graft-versus-tumor*.

Terdapat kekurangan yang harus dipertimbangkan karena Allo-SCT dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi ketika diberikan bersama dosis standar total iradiasi dan kemoterapi;³⁰ misalnya, kematian 20-60% pada tahun pertama pengobatan. Hal tersebut mungkin karena prosedur transplantasi umumnya invasif. Pemberian bersama dosis rendah agen seperti melfalan, fludarabin, atau busulfan meningkatkan toleransi. Infeksi jamur invasif mempersulit transplantasi HSC dan mengakibatkan kematian yang tinggi. Respons *graft-versus-host* di allo-SCT biasanya diatasi dengan agen immunosupresif yang dapat menyebabkan komplikasi terkait penekanan kekebalan. Karena allo-SCT membawa risiko signifikan, keputusan melakukan transplantasi atau tidak harus dipertimbangkan dengan hati-hati berdasarkan status remisi pasien, ada atau tidaknya penyakit residual minimal, usia pasien, ketersediaan donor, komorbiditas, dan fenotipe imun. Dengan demikian, kompatibilitas farmakogenomik dapat menentukan hasil transplantasi sumsum tulang antar individu.

Auto-SCT melibatkan penanaman kembali sumsum tulang pasien sendiri. Terapi *stem cell* tersebut berhasil untuk *multiple myeloma*.³³ Kemoterapi ajuvan setelah auto-SCT untuk *multiple myeloma* dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit dan kemungkinan remisi lengkap dibandingkan kemoterapi saja. Perbandingan allo-SCT dan auto-SCT dalam terapi *multiple myeloma* telah mengungkapkan kelebihan dan kekurangan masing-masing terapi. Penggunaan allo-SCT memungkinkan pemasangan efek *graft-versus-tumor* untuk menghilangkan sisa penyakit yang minimal dan mengabaikan kemungkinan menanamkan cangkok penuh tumor yang berlaku untuk auto-SCT sehingga tingkat kekambuhan auto-SCT adalah 100% karena penerima berfungsi sebagai sumber selnya sendiri untuk transplantasi.³⁴

Terapi MSC pada Transplantasi untuk Keganasan Hematologi

Terjadi peningkatan efisiensi *engraftment* hematopoietik ketika MSC ditransplantasikan bersama.³⁵ Keberhasilan tersebut dikaitkan dengan

mekanisme yang kompleks yaitu MSC adalah sumber osteoblas yang terdiri atas salah satu *niche* HSC utama di sumsum tulang dekat endosteum dan MSC bersifat immunosupresif sehingga memfasilitasi pemasangan HSC.⁷ Studi klinis tentang hematopoietik *engraftment* menunjukkan efek immunomodulator MSC yang dapat menghambat beragam aspek sistem imun termasuk respons imun bawaan dan adaptif.³⁶ Secara *in vitro* efek MSC alogenetik dapat menghambat proliferasi sel T dan menginduksi *hyporesponsiveness*.

MSC dapat meningkatkan toleransi *graft* dan mencegah penolakan jaringan yang dimediasi oleh kekebalan. Mekanisme MSC menekan penolakan *graft* adalah dengan menurunkan regulasi sitokin proinflamasi sambil menginduksi produksi Treg. Dalam model transplantasi jantung alogenetik, pra-infus MSCs *in vivo* meningkatkan toleransi *graft* semi-alogenik melalui peningkatan produksi Treg dan penurunan aktivasi respons Th1. MSC mengurangi proliferasi sel T melalui produksi Treg yang dikenal sebagai sumber sitokin immunosupresif IL-10 dan TGF- β . Temuan tersebut berkorelasi dengan pengurangan sitokin proinflamasi TNF- α .³⁷

Faktor utama immunosupresi yang dimediasi MSC adalah sitokin IFN- γ . Pada tingkat molekular IFN- γ berperan bimodal dalam efek imunologi MSC untuk menekan atau menginduksi penyakit *graft-versus-host* sekaligus meningkatkan efek *graft-versus-leukemia* berdasarkan sifat anti-tumor. Peran bimodal IFN- γ disebabkan efek pada ekspresi MHC-II pada MSC. Kadar IFN- γ yang rendah menyebabkan upregulasi MHC-II sementara kadar tinggi menurunkan regulasi MHC kelas II. Dengan demikian, IFN- γ dapat melisensikan MSC untuk memberikan efek immunosupresif sebagaimana MSC *knockout reseptor IFN- γ* di tikus gagal menekan penyakit *graft-versus-host in vivo*. Memahami interaksi MSC dan IFN- γ sangat penting karena kadar IFN- γ dapat berfluktuasi pada berbagai tahap peradangan sehingga mengubah aktivitas MSC. Dosis rendah IL-10 meniadakan efek immunosupresif MSC sehingga lingkungan sitokin sangat penting dalam menentukan efek MSC.³⁸

Uji klinis mengenai terapi MSC telah dicoba selama beberapa tahun terakhir berdasarkan sifat immunosupresif MSC. Pada penelitian tahun 2003-2007, MSC dari donor identik-HLA dan haploidentik diberikan kepada 3 pasien untuk mencegah penolakan transplantasi dan mempercepat *engraftment* HSC. Terapi MSC menghasilkan *engraftment* cepat dengan pemulihan neutrofil dan trombosit pada 3 pasien dan pemulihan

anemia aplastik pada 1 pasien.⁴ Pada uji klinis yang menilai efek MSC pada GvHD, pemberian MSC meringankan manifestasi kulit, hati, dan gastrointestinal pada 6 dari 8 pasien.³⁹ Pada uji klinis fase II/III untuk GvHD yang melibatkan 10 subjek, terapi MSC menghasilkan respons lengkap pada 1 pasien, respons parsial pada 6 pasien, dan tidak ada respons pada 3 pasien.⁴⁰ MSC darah tali pusat menunjukkan keamanan dan efikasi pada GvHD akut; namun uji klinis tersebut memiliki keterbatasan jumlah sampel yang rendah.⁴¹ Terapi gabungan transplantasi HSC dengan MSC adalah metode yang menjanjikan untuk meningkatkan efektivitas transplantasi karena MSC dapat menekan GvHD.

Kesimpulan

Penelitian dasar dan klinis yang intens diperlukan untuk menerjemahkan ilmu mengenai *stem cell* menjadi terapi yang pasti dan dapat diterapkan. Terapi *stem cell* pada keganasan hematologi berupa kombinasi HSC dengan ko-terapi MSC menawarkan metode yang menjanjikan untuk meningkatkan efektivitas transplantasi.

Daftar Pustaka

- Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2007;18(SUPPL. 1):3–8. doi:10.1093/annonc/mdl443
- De Luca M, Aiuti A, Cossu G, Parmar M, Pellegrini G, Robey PG. Advances in stem cell research and therapeutic development. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2019;21:801–11. <http://dx.doi.org/10.1038/s41556-019-0344-z>
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006501.pub2>
- Le Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, Remberger M, Sundberg B, Arvidson J, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2007;21:1733–8. doi:10.1038/sj.leu.240477
- A Patel S, Rameshwar P. Stem cell transplantation for hematological malignancies: prospects for personalized medicine and co-therapy with mesenchymal stem cells. *Curr Pharmacogenomics Pers Med (Formerly Curr Pharmacogenomics)*. 2011;9:229–39. doi: 10.2174/187569211796957548
- Appelbaum FR. The use of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of cancer. *CA Cancer J Clin*. 1996;46:142–64. <https://doi.org/10.3322/canjclin.46.3.142>

7. A. Patel S, Rameshwar P. Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies: Prospects for Personalized Medicine and Co-therapy with Mesenchymal Stem Cells. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 2012;9:229–39. <https://doi.org/10.2174/187569211796957548>
8. Artini IGA. Cancer Stem Cell-Targeted Therapi: Harapan Baru Terapi Kanker. *Indones J Cancer.* 2015;9:127–32. Available from: <httpwww.indonesianjournalofcancer.or.ide-journalindex.phpijocarticleview381>
9. Chitteti BR, Cheng Y, Streicher DA, Rodriguez-Rodriguez S, Carlesso N, Srour EF, et al. Osteoblast lineage cells expressing high levels of Runx2 enhance hematopoietic progenitor cell proliferation and function. *J Cell Biochem.* 2010;111:284–94. doi: 10.1002/jcb.22694
10. Hosokawa K, Arai F, Yoshihara H, Iwasaki H, Nakamura Y, Gomei Y, et al. Knockdown of N-cadherin suppresses the long-term engraftment of hematopoietic stem cells. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2010;116:554–63. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-224857>
11. Patel N, Castillo M, Rameshwar P. An in vitro method to study the effects of hematopoietic regulators during immune and blood cell development. *Biol Proced Online.* 2007;9:56–64. doi:10.1251/bpo133
12. Andre F, Xia W, Conforti R, Wei Y, Boulet T, Tomasic G, et al. CXCR4 expression in early breast cancer and risk of distant recurrence. *Oncologist.* 2009;14:1182–8. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0161>
13. Celso C Lo, Fleming HE, Wu JW, Zhao CX, Miake-Lye S, Fujisaki J, et al. Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche. *Nature.* 2009;457:92–6. doi: 10.1038/nature07434
14. Dimmeler S. Regulation of bone marrow-derived vascular progenitor cell mobilization and maintenance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(6):1088–93. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.191668
15. De Barros APDN, Takiya CM, Garzoni LR, Leal-Ferreira ML, Dutra HS, Chiarini LB, et al. Osteoblasts and bone marrow mesenchymal stromal cells control hematopoietic stem cell migration and proliferation in 3D in vitro model. *PLoS One.* 2010;5:e9093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009093>
16. Mishima S, Nagai A, Abdullah S, Matsuda C, Taketani T, Kumakura S, et al. Effective ex vivo expansion of hematopoietic stem cells using osteoblast-differentiated mesenchymal stem cells is CXCL12 dependent. *Eur J Haematol.* 2010;84:538–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01419.x>
17. Butler JM, Nolan DJ, Vertes EL, Varnum-Finney B, Kobayashi H, Hooper AT, et al. Endothelial cells are essential for the self-renewal and repopulation of Notch-dependent hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2010;6:251–64. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.02.001>
18. Bock TA. Assay systems for hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells.* 1997;15(SUPPL. 1):185–95. <https://doi.org/10.1002/stem.5530150824>
19. Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F, Rowley S, Weaver C, Lilleby K, et al. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol.* 1994;87:825–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb06744.x>
20. Frisch BJ, Calvi LM. Hematopoietic stem cell cultures and assays. In: *Skeletal Development and Repair.* Springer; 2014. p. 315–24. doi: 10.1007/978-1-62703-989-5_24
21. Chan W-I, Huntly BJP. Leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. In: *Seminars in oncology.* Elsevier; 2008. p. 326–35. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.04.003>
22. Zagozdzon R, Golab J. Cancer stem cells in haematological malignancies. *Wspolczesna Onkol.* 2015;1A:A1–6. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.47127>
23. Trumpp A, Essers M, Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:201–9. <https://doi.org/10.1038/nri2726>
24. Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin cancer Res.* 2010;16:2927–31. doi: 0.1158/1078-0432.CCR-09-2329
25. Raos M, Nemet D, Bojanić I, Sertić D, Batinić D, Dušak V, et al. Collection and composition of autologous peripheral blood stem cells graft in patients with acute myeloid leukemia: influence on hematopoietic recovery and outcome. *Coll Antropol.* 2010;34:105–15.
26. Pusic I, DiPersio JF. Update on clinical experience with AMD3100, an SDF-1/CXCL12–CXCR4 inhibitor, in mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr Opin Hematol.* 2010;17:319–26. doi: 10.1097/MOH.0b013e328338b7d5
27. Imai H, Sunaga N, Shimizu Y, Kakegawa S, Shimizu K, Sano T, et al. Clinicopathological and therapeutic significance of CXCL12 expression in lung cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:153–64.
28. Matsusue R, Kubo H, Hisamori S, Okoshi K, Takagi H, Hida K, et al. Hepatic stellate cells promote liver metastasis of colon cancer cells by the action of SDF-1/CXCR4 axis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2645–53. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0599-x>
29. Nemunaitis J, Buckner CD, Appelbaum FR, Higano CS, Mori M, Bianco J, et al. Phase I/II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1991;77:2065–71. <https://doi.org/10.1182/blood.V77.9.2065.2065>
30. Casper J, Wolff D, Knauf W, Blau IW, Ruutu T, Volin L, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies after dose-escalated treosulfan/fludarabine conditioning. *J Clin Oncol.* 2010;28:3344–51. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3429.

31. Terwey TH, Kim TD, Arnold R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult acute lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2009;4:139–47. doi: 10.1007/s11899-009-0020-7
32. Meletis J, Terpos E. Transplantation strategies for the management of patients with myelodysplastic syndromes. *J BUON.* 2009;14:551–64.
33. Oyan B, Koc Y, Ozdemir E, Kars A, Turker A, Tekuzman G, et al. High complete remission rate and durable remissions achieved with rational use of autologous stem-cell transplantation, thalidomide maintenance, and non-myeloablative allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Clin Transplant.* 2009;23:839–47. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00950.x>
34. Li M, Gao C, Li H, Wang Z, Cao Y, Huang W, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. *Med Oncol.* 2011;28:840–5. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9532-1>
35. Masuda S, Ageyama N, Shibata H, Obara Y, Ikeda T, Takeuchi K, et al. Cotransplantation with MSCs improves engraftment of HSCs after autologous intra-bone marrow transplantation in nonhuman primates. *Exp Hematol.* 2009;37:1250–7. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.07.008>
36. Casiraghi F, Azzollini N, Cassis P, Imberti B, Morigi M, Cugini D, et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;181:3933–46. doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3933
37. Ye Z, Wang Y, Xie H-Y, Zheng S-S. Immunosuppressive effects of rat mesenchymal stem cells: involvement of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* 2008;7:608–14.
38. Renner P, Eggenhofer E, Rosenauer A, Popp FC, Steinmann JF, Slowik P, et al. Mesenchymal stem cells require a sufficient, ongoing immune response to exert their immunosuppressive function. In: *Transplantation proceedings.* Elsevier; 2009. p. 2607–11. doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.11
39. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006;81:1390–7. doi:10.1097/01.tp.0000214462.63943.14
40. Pérez-Simon JA, López-Villar O, Andreu EJ, Rifón J, Muntion S, Campelo MD, et al. Mesenchymal stem cells expanded in vitro with human serum for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease: results of a phase I/II clinical trial. *Haematologica.* 2011;96:1072. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.038356>
41. Wu K-H, Chan C-K, Tsai C, Chang Y-H, Sieber M, Chiu T-H, et al. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation.* 2011;91:1412–6. doi: 10.1097/TP.0b013e31821aba18