

PROSPEK MEDIA SEL PUNCA JARINGAN ADIPOSA TERKONDISI SEBAGAI ANTI-AGING

Bayu Tirta Dirja^{1*}, Dinie Ramdhani Kusuma²

Abstrak

Keluhan kulit keriput dapat terjadi karena proses penuaan yang dapat disebabkan oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik akibat paparan ultraviolet (UV). Penelitian kedokteran membuktikan media sel punca jaringan adiposa terkondisi (*conditioned medium*) mempunyai kandungan beberapa *growth factor* dan antioksidan, diduga dapat digunakan sebagai terapi *anti-aging*.

Kata kunci: Sel punca, sekretom, jaringan adiposa, *anti-aging*

¹Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*email: bayutirtadirja@gmail.com

PENDAHULUAN

Setiap orang pasti akan mengalami penuaan yang merupakan suatu proses alamiah. Perubahan-perubahan di kulit wajah seperti keriput dan gangguan pigmentasi merupakan dampak yang sering dirisaukan. Faktor intrinsik dan ekstrinsik akibat paparan ultraviolet (UV) akan menimbulkan proses penuaan muncul lebih cepat dari waktunya. Perawatan konvensional dalam bentuk upaya rejuvenasi kosmetik seperti laser, antioksidan, dan rejimen topikal diharapkan dapat menginduksi sintesis kolagen sehingga kulit keriput dan tekstur kulit dapat diperbaiki. Namun, dengan perawatan konvensional membutuhkan waktu yang lama untuk mendapatkan hasil yang maksimal. Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini diduga mampu menghambat proses penuaan, antara lain dengan teknologi sel punca (*stem cell*) dan sekretom (faktor tersekresi) yang dihasilkannya. Sel punca mesenkimal jaringan adiposa (*Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells/ADMSCs*) diduga dapat digunakan sebagai *anti-aging*.

Dalam sebuah studi kasus, ADMSCs disuntikan secara intradermal pada kulit keriput (dua suntikan berturut-turut pada interval 2 minggu). Setelah 2 bulan, ditemukan tekstur dan ketebalan kulit meningkat.¹ Hal ini terjadi karena ADMSCs mempunyai efek parakrin dari sekretom tersebut yang berperan penting dalam berbagai regulasi proses fisiologi termasuk pertumbuhan sel, replikasi, diferensiasi, *signaling*, apoptosis, adhesi, dan angiogenesis.² Namun, pemberian terapi harus dilakukan secara autogenik untuk menghindari reaksi penolakan jaringan, pengambilan jaringan lemak tidak dapat dilakukan kepada orang usia lanjut, orang kurus, dan tidak dapat diproduksi secara masal. Berbagai penelitian tentang sekretom yang berasal dari sel punca menunjukkan bahwa molekul-molekul yang disekresikan dapat menyebabkan perbaikan jaringan dalam berbagai kondisi. Sekretom dapat ditemukan di dalam media yang digunakan untuk kultur ADMSCs. Media ini disebut sebagai *conditioned medium* (CM). Oleh karena itu, CM memiliki prospek yang

menjanjikan untuk diproduksi sebagai obat-obatan *anti-aging* untuk kulit menua dini.

MEKANISME PENUAAN KARENA PAPARAN ULTRAVIOLET (PHOTOAGING)

Paparan UV berulang akan menyebabkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) yang kemudian menyebabkan terjadinya inisiasi *signaling*, kerusakan oksidatif pada komponen seluler seperti dinding sel, membran lipid, mitokondria, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA). ROS dapat meningkatkan faktor transkripsi pada *activator protein* (AP)-1 yang merupakan faktor transkripsi yang menghambat produksi kolagen dan meningkatkan kerusakan kolagen melalui regulasi enzim *matrix metalloproteinases* (MMPs). Selain itu, ROS juga menyebabkan penurunan ekspresi *transforming growth factor* (TGF)- β yang merupakan sitokin untuk mensintesis kolagen, sehingga terjadi penurunan produksi kolagen.³

SEL PUNCA

Sel punca adalah sebuah sel yang belum memiliki fungsi khusus, dapat memperbaharui dan membelah diri menjadi sel yang serupa (*self-renew*) atau mengubah diri (*differentiate*) menjadi jenis sel yang sama sekali berbeda tergantung lingkungannya. Saat ini dikenal 3 jenis sel punca, yaitu sel punca dewasa (*adult stem cells*), sel punca embrional (*embryonic stem cell* atau ESC) dan sel punca pluripoten hasil induksi dari sel somatik/dewasa (*induced pluripotent stem cell* atau iPSC).^{4,5,6}

Salah satu sel punca dewasa adalah sel punca yang berasal dari sel mesenkimal (*mesenchymal stem cell* atau MSC). MSC merupakan sel punca yang bersifat multipoten

sehingga dapat berdiferensiasi menjadi sel miogenik, adipogenik, kondrogenik dan osteogenik. Namun, MSC juga memiliki sifat plastis, artinya selain berdiferensiasi menjadi sel yang sesuai dengan jaringan asalnya, MSC juga dapat mengalami transdiferensiasi menjadi sel jaringan lain.^{2,7} MSC terdapat di seluruh organ tubuh terutama di daerah perivaskuler. Stroma jaringan adiposa, darah tali pusat, dan sumsum tulang merupakan tiga sumber MSC terbanyak pada tubuh manusia. Jumlah MSC jaringan adiposa (ADMSCs) lebih banyak dibandingkan MSC dari kedua sumber lainnya.⁸

ISOLASI

Jaringan lemak subkutan dapat diambil melalui proses *lipoaspirate* (sedot lemak), kemudian diisolasi secara mekanik atau enzimatis (enzim kolagenase) untuk memisahkan antara sel lemak dan nonlemak. Kumpulan sel-sel nonlemak yang berhasil dipisahkan tadi dinamakan *stromal vascular fraction* (SVF). SVF mengandung beragam jenis sel antara lain sel-sel endotel, eritrosit, fibroblas, limfosit, monosit/makrofag, *pericytes*, dan juga ADMSCs. Sebelum diberikan kepada pasien, ADMSCs harus diisolasi dari SVF, kemudian dikultur dan diperbanyak sehingga ekstrak dari CM dapat dipersiapkan tergantung dari metode yang digunakan.^{9,10} Homogenitas ADMSCs juga dapat dibuktikan berdasarkan kriteria minimum sebagai berikut: melekat pada plastik, mengekspresikan positif (>95%) penanda *cluster of differentiation* (CD)-105, 73, 90, dan negatif ($\leq 2\%$) penanda CD34, 45, 14, 19, *human leukocyte antigen* (HLA) tipe II, dan memiliki kemampuan diferensiasi

kondrogenik, osteogenik dan adipogenik pada kondisi *in-vitro*.¹¹

SEKRETOM

ADMSCs telah terbukti memiliki kemampuan mensekresikan berbagai sekretom seperti kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan (*growth factor*). Serangkaian senyawa sekretom tersebut berfungsi sebagai mediator dalam komunikasi antarsel untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan yang rusak. Proses ini yang disebut sebagai sebuah efek parakrin. Efek parakrin dari sekretom tersebut memiliki peran penting dalam berbagai regulasi proses fisiologi termasuk pertumbuhan sel, replikasi, diferensiasi, *signaling*, apoptosis, adhesi, dan angiogenesis. Faktor pertumbuhan hasil sekresi dari ADMSCs sangat berperan dalam terapi *anti-aging*, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblasts growth factor* (bFGF), *transforming growth factor* (TGF- β 1), TGF- β 2, *hepatocyte growth factor* (HGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF-AA), *type I collagen* dan beberapa antioksidan seperti *insulin-like growth factor-binding proteins* (IGFBPs), dan *superoxide dismutase* (SOD).^{1,2,12}

EFEK ANTI-AGING DARI ADMSCs

ADMSCs diketahui mampu memperbaiki jaringan yang rusak melalui diferensiasi dan efek parakrin. Pada beberapa hasil penelitian diduga ADMSCs dan sekretomnya mempunyai efek *anti-aging*. Penelitian yang dilakukan secara *in-vitro*, ADMSCs terbukti meningkatkan kualitas epidermis dan dermis dalam mencegah penuaan.¹³ CM mempunyai efek parakrin

terhadap *human dermal fibroblast* (HDFs). Terbukti CM menginduksi proliferasi HDFs usia tua dan produksi kolagen tipe 1, menurunkan produksi MMP-1, dan ekspresi p16.¹⁴ Pengendalian produksi melanin merupakan proses yang penting dalam mengobati pigmentasi kulit yang tidak normal. CM mempunyai sebuah *whitening effect* pada percobaan *in-vitro model* menggunakan sel melanoma B16 dengan cara menghambat sintesis melanin melalui aktivitas tirosinase. Mekanisme ini dimediasi melalui efek parakrin, terutama melalui TGF- β 1.¹⁵ CM juga memiliki antioksidan yang kuat dan efek perlindungan pada HDFs yang mana merupakan kandidat yang baik dalam mengendalikan kerusakan kulit dari radikal bebas. Penelitian membuktikan bahwa CM mempunyai potensi anti-oksidan setara dengan 100 μ M asam askorbat. Terjadi peningkatan enzim SOD dan glutathion peroksidase (GPx) ketika kultur HDFs pada CM.¹² Selain itu juga, CM menjanjikan harapan baru dalam pengobatan regenerasi kulit dengan menekan apoptosis akibat UV-B dan merangsang sintesis kolagen oleh HDFs.^{10,16} Dalam penelitian yang lebih luas, injeksi CM menggunakan *microneedles* pada 30 kulit wajah sukarelawan dan pengamatan dilakukan selama 3 bulan. Injeksi CM menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kecerahan kulit, kehalusan kulit, elastisitas kulit, dan penurunan melanin indeks.¹⁷

KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN DARI CM

Penggunaan terapi bebas sel punca dengan CM memiliki keuntungan sebagai berikut, yaitu mudah diproduksi, dikeringkan beku, dikemas, dan mudah ditransportasikan.

Selain itu, karena tidak memiliki sel, tidak perlu mencocokkan donor dan penerima untuk menghindari masalah penolakan.¹⁸ Kerugiannya adalah untuk memperoleh ADMSCs masih membutuhkan prosedur invasif (*lipoaspirate*).

KESIMPULAN

CM memiliki prospek yang menjanjikan untuk diproduksi secara masal sebagai obat-obatan *anti-aging* untuk kulit menua dini. Hal ini terjadi karena efek parakrin dari sekretom tersebut berperan penting dalam menghambat proses penuaan. Selain itu juga penggunaan terapi bebas sel punca dengan CM dapat diberikan kepada orang lain tanpa adanya masalah penolakan/rejeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Park BS, Jang KA, Sung JH, Park JS, Kwon YH, Kim KJ, et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *J Dermatol Surg.* 2008;34:1323-6.
2. Lee SH, Jin SY, Song JS, Seo KK, Cho KH. Paracrine effects of adipose-derived stem cells on keratinocytes and dermal fibroblasts. *Ann Dermatol.* 2012;24: 2.
3. Helfrich YR, Sachs DL, Voorchees JJ. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatology Nursing.* 2008; 20(3):177-83.
4. Choumerianou DM, Dimitriou H, Kalmanti M. Stem cells: promises versus limitations. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008;14(1):53-60.
5. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981;292:154-6.
6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
7. Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Journal of hematology and oncology.* 2012;5:9.
8. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006;24:1294-301.
9. Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived Stem Cells: Isolation, Expansion and Differentiation. *Methods.* 2008;45(2):115-120.
10. Wang T, Guo S, Liu X, Xu N, Zhang S. Protective effects of adipose-derived stem cells secretome on human dermal fibroblasts from ageing damages. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):15739-15748.
11. Dominici M, Le BK, Mueller I, Slaper CI, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
12. Kim WS, Park BS, Kim HK, Park JS, Kim KJ, Choi JS, et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci.* 2008;49(2):133-42.
13. Metral E, Santos MD, Thépot A, Rachidi W, Mojallal A, Auxenfans C, et al. Adipose-derived Stem Cells Promote Skin Homeostasis and Prevent its Senescence in an *In vitro* Skin Model. *J Stem Cell Res Ther.* 2014;4:194.
14. Song SY, Jung JE, Jeon YR, Tark KC, Lew DH. Determination of adipose-derived stem cell application on photo-aged fibroblasts, based on paracrine function. *Cytotherapy.* 2011;13(3):378-84.
15. Kim WS, Park SH, Ahn SJ, Kim HK, Park JS, Lee GY, et al. Whitening effect of adipose-derived stem cells: a critical role of TGF-beta 1. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(4):606-10.
16. Kim WS, Park BS, Park SH, Kim HK, Sung JH. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci.* 2009;53(2):96-102.
17. Wang X, Shu X, Huo W, Zou L, Li L. Efficacy of protein extracts from medium of adipose-derived stem cells via microneedles on asian skin. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 2017:1-8.
18. Pawitan JA. Prospect of Stem Cell Conditioned Medium in Regenerative Medicine. *BioMed Research International.* 2014;ID 965849.