

STEM CELL DALAM TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Djangan Sargowo

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak

Penyakit jantung, termasuk didalamnya Infark miokard dan Iskemik miokard merupakan penyakit yang berhubungan dengan kehilangan yang permanen dari kardiomyosit dan vaskuler, baik dengan cara apoptosis ataupun nekrosis. Bagaimanapun, kemampuan alami tubuh untuk memperbaiki dan memperbarui jaringan miokard tidak efektif seperti yang terjadi pada terapi yang saat ini dipergunakan untuk mencegah remodeling dari ventrikel kiri. Transplantasi sel telah muncul sebagai terapi yang berpotensi untuk mempopulasikan dan memperbaiki miokard yang rusak secara langsung. Suatu analisa yang detail dan melihat ke depan sedang di kembangkan pada aplikasi stem cell, keduanya dalam bidang penelitian dan kardiologi klinis disajikan pada tulisan ini menyorot mengenai penggunaan stem cell/ progenitor sel pada spektrum luas termasuk di dalamnya mengenai stem sel embrionik dan fetal, mieloblast, dan stem sel sumsum tulang pada orang dewasa. Sebuah diskusi mengenai perbandingan yang terbaru dari penggunaan tipe sel donor, dan evaluasi dari gangguan miokard yang mungkin paling dapat diterima sebagai terapi stem cell. Fusi sel dan transdiferensiasi dari sel miokard memiliki peranan penting pada transplantasi stem cell, kekurangan khususnya dalam bidang teknologi, dan rekomendasi cara-cara praktis untuk mengatasi masalah ini juga disajikan dalam tulisan ini.

Kata Kunci : Stem cell, diferensiasi, kardiomyosit, penyakit jantung, infark miokard, iskemia miokard.

STEM CELL THERAPY IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Djangan Sargowo

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

Abstract

Heart disease including myocardial infarction and ischemia is associated with the irreversible loss of cardiomyocytes and vasculature, both *via* apoptosis or necrosis. However, the native capacity for the renewal and repair of myocardial tissue is inadequate as have been current therapeutic measures to prevent left ventricular remodeling. Cell transplantation has emerged as a potentially viable therapeutic approach to directly repopulate and repair the damaged myocardium. A detailed analysis and a vision for future progress in stem cell application, both in research and clinical cardiology are presented in this review, highlighting the use of wide spectrum of stem/progenitor cell types including embryonic or fetal stem cell, myoblast, and adult bone marrow stem cells. An up-to-date comparison of donor cell-types used, and evaluation of the myocardial disorders that might be most amenable to stem cell therapy are discussed. The roles that myocardial cell fusion and transdifferentiation play in stem cell transplantation, the specific shortcomings of available technologies, and recommendations for practical ways that these concerns might be overcome, are also presented.

Keywords : stem cells, differentiation, cardiomyocytes, heart disease, myocardial infarct, myocardial ischemia.

1. Latar Belakang

Kemajuan mutakhir dalam bidang penelitian stem cell telah dikonfirmasi berpotensi untuk digunakan untuk regenerasi jaringan. Penyakit jantung, termasuk infark miokard dan iskemi merupakan penyakit yang berhubungan dengan kehilangan yang permanen dari kardiomyosit dan vaskuler, baik dengan cara apoptosis ataupun nekrosis. Kemampuan alami tubuh untuk memperbaiki dan memperbarui jaringan miokard tidak efektif seperti yang terjadi pada terapi yang saat ini dipergunakan untuk mencegah remodeling dari ventrikel kiri. Transplantasi sel, yang secara langsung bertujuan untuk mempopulasikan jaringan memberikan metode terapi yang dapat digunakan untuk memperbaiki jaringan miokard yang rusak. Bagaimanapun, disamping kemajuan yang mengagumkan pada bidang ini, terdapat masalah yang cukup signifikan pula, terutama masalah etik, tumorigenic, potensial arrhythmogenic yang pada teknik ini menyajikan diferensiasi pada sel somatic. Terlebih, ketidakpastian mengenai apakah sel membentuk jaringan baru atau apakah sel akan mengeluarkan materi yang justru akan merugikan sel yang sudah ada.

2. Pendahuluan

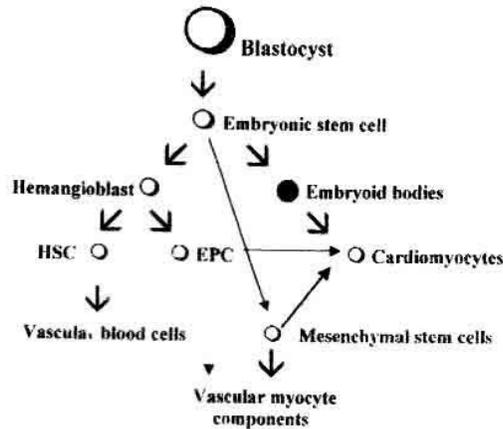
Penyakit jantung merupakan masa kesehatan endemic terbesar di dunia. Terlepas dari pertimbangan klinis dan usaha yang besar pada dekade terakhir ini dan perkembangan obat-obatan baru dan terapi bedah, mortalitas dan morbiditas tetap sangat tinggi. Karena keterbatasan potensial sel miokard untuk memperbaiki dan memperbarui dirinya sendiri, maka sejumlah proporsi otot jantung secara signifikan kehilangan kemampuannya untuk bekerja, dan kehilangan ini mungkin menjadi factor terpenting pada kejadian gagal jantung yang timbul pada pasien dengan penyakit coronary artery dan dilatasi kardiomiopati.

Sampai akhir-akhir ini, metode reperfusi untuk iskemik miokard merupakan satu-satunya intervensi yang tersedia untuk mengganti beragam fungsi selular yang terimbas oleh iskemi miokard, termasuk mencegah kematian sel karena proses

nekrosis atau apoptosis. Sayangnya, metode reperfusi menghasilkan kerusakan miokard yang luas, termasuk miokard stunning, dan pemulihan jantung dapat muncul hanya setelah periode disfungsi kontraktil yang dapat memakan waktu berjam-jam sampai beberapa hari. Hal ini merupakan bukti bahwa keterbatasan kapasitas regenerasi dan proliferasi dari kardiomyosit manusia tidak dapat mencegah pembentukan formasi scar yang mengikuti infark miokard maupun kehilangan dari fungsi jantung yang muncul pada pasien dengan gagal jantung dan kardiomiopati. Fungsi penggantian dan regenerasi otot jantung merupakan tujuan akhir yang sangat penting, yang dapat didapatkan baik dengan menstimulus autologous kardiomyosit resident atau dengan transplantasi sel allogenic (contoh : stem sel embrionik, sel mesenchym sumsum tulang, atau myoblast tulang). Bagaimanapun, berbagai masalah untuk mencapai keberhasilan implantasi sel ini tetap ada, dan akan dibahas pada tulisan ini.

3. Stem Cell Embrionik (ES)

Stem sel yang paling primitive dari semua stem sel adalah stem sel embrionik (ES) yang berkembang sebagai massa pada inner cell pada blastosit manusia pada hari 5 setelah fertilisasi. Pada tahap awal ini, sel ES mempunyai potensial masa perkembangan yang tercepat dikarenakan sel ini dapat berkembang menjadi 3 lapis bakal embrio. Jika diisolasi dan dikembangkan pada media kultur yang tepat, pluripotenst tikus dan sel ES manusia dapat melakukan proliferasi sel dan membentuk bentuk agregasi embrio (embryoid bodies) *in vitro*, beberapa dapat berkontraksi spontan (gambar 1). Badan embrio berisi populasi campuran dari berbagai diferensiasi tipe sel termasuk didalamnya kardiomyosit, berdasar pada tanda gen spesifik kardiak seperti *cardiac myosin heavy chain*, troponin I dan T kardiak, factor natriuretik atrial, dan factor transkripsi kardiak GATA-4, Nkx2.5, dan MEF-2. Ultrastruktur selular, dan aktivitas elektrik ekstraselular [1-3]. Kardiomyosit ini dapat dari atrium pacemaker dan tipe seperti ventrikel dan keduanya dapat dibedakan berdasarkan pola spesifik aksi potensial.



Gambar. (1). Pluripoten sel induk embrionik secara spontan berdiferensiasi menjadi sel-sel progenitor endotel (EPC), hemangioblasts, sel-sel batang mesenchymal dan badan embrioid (agregat embrio-suka). Hemangioblasts menghasilkan lebih membedakan kedua sel induk hematopoietik (HSC) dan EPC yang menimbulkan baik darah pembuluh darah dan komponen myocyte. Di bawah kondisi yang sesuai (sebagian besar yang tetap akan ditentukan), kardiomyosit dapat membentuk dari tubuh embrioid maupun dari EPC dan stem sel mesenchymal (Gracia JM. CSCRT. 2006).

Sementara itu peristiswa selula dan molekular yang tepat yang berisi jalur sel ES pada diferensiasi spesifik kardiomyosit sebagian besar masih tetap belum ditentukan, proses yang signifikan telah dibuat untuk mengidentifikasi faktor yang meregulasi dimana factor tersebut dapat meningkatkan atau menghambat proses (gambar 2). Diferensiasi sampai ke tipe sel partikular tergantung pada faktor ini. Misalnya, penghambatan sinyal *bone morphogenetic protein* (BMP) oleh antagonisnya Noggin menginduksi diferensiasi kardiomyosit dari sel ES tikus [7], sementara asam retinoic secara spesifik menginduksi pembentukan formasi dari kardiomyosit ventricular yang spesifik. Nitric oxide (NO), dihasilkan pula oleh aktivitas NO sintetase atau eksposur NO eksogen yang juga telah terlibat pada kemajuan diferensiasi spesifik kardiomyosit dari sel ES tikus. Diferensiasi kardiomyosit pada sel ES manusia dapat ditingkatkan menggunakan treatment 5-aza-2'-deoxycytidine [10]. Juga IGF-1 dapat meningkatkan diferensiasi fenotip dan ekspresi dari fenotip kardiomyosit pada sel ES secara *in vivo* [1]. Menariknya, peningkatan level dari stress oksidatif muncul untuk mengurangi perkembangan kardiomyosit dari badan embrio.

Penelitian awal dengan menggunakan kardiomyosit fetus dan transplantasi sel ES dilaporkan sukses membentuk formasi grafts yang stabil dan discus intercalates nascent diantara graft dan host sel miokardial. [13-14]. Sebagai tambahan, kedua-duanya, baik fetal maupun stem sel embrionik menghasilkan kardiomyosit mempertahankan properti elektromechanical miokard. Sel ES manusia berasal. Demikian pula, transplantasi turunan sel ES kardiomyosit manusia mampu berintegrasi dengan cepat secara *in vivo* pada jantung babi yang mengalami blok atroventrikular lengkap, seperti yang telah ditunjukkan secara rinci dengan menggunakan pemetaan elektrofisiologi yang detail dan penelitian histopatologi. Kesamaan fenotipe sel ES terdiferensiasi yang telah ditransplantasikan sulit untuk dibedakan dengan kardiomyosit fetal (terutama pada manusia) menunjukkan bahwa sel ES dapat menjadi pengganti kardiomyosit janin pada manusia pada dalam melakukan prosedur *engraftment* jantung [14]. Ketika kardiomyosit janin tikus ditransplantasikan ke jantung yang telah mengalami iskemik, sebagian besar kardiomyosit mati setelah ditransplantasikan [15]. Penemuan bahwa

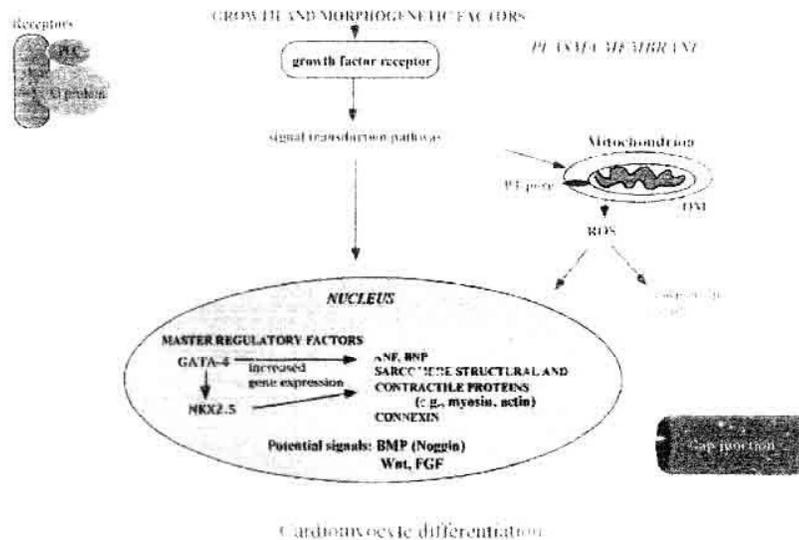
tidak terdapat peningkatan ukuran graft yang muncul ketika jumlah kardiomyosit yang disuntikkan ditingkatkan mendorong untuk dilakukan pertimbangan ulang mengenai penggunaan klinis transplantasi kardiomyosit sebagai pengobatan pada penyakit jantung iskemik. Hal ini memperjelas bahwa dibutuhkan lebih banyak penelitian untuk mengembangkan strategi yang sukses yang dapat memaksimalkan kemampuan bertahan hidup dan proses diferensiasi dari sel kardiomyosit yang dicangkokkan.

3.1 Keuntungan Transplantasi Sel ES

Sel-sel ES yang diperoleh dari lapisan bagian dalam blastocyst dapat dengan mudah dan reproduktif, dan menunjukkan pertumbuhan fenotipe yang sangat baik, baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Pengembangan dan penerapan jalur sel ES (P19 misalnya), yang sangat informatif dalam hal indentifikasi dan karakterisasi faktor regulasi, activator transkripsi dan transduksi terlibat dalam diferensiasi kardiomyosit, juga mungkin berguna pada terapi transplantasi sel [17-19].

Data awal menunjukkan bahwa sel ES dapat menjadi suatu nilai tertentu sebagai target dan memodifikasi fenotipe cacat jantung bawaan [20-21]. Setelah keamanan dikonfirmasi, studi klinis lebih lanjut harus membahas penggunaan sel ES yang ditargetkan sebagai terapi pada bayi / anak-anak dengan penyakit jantung berat termasuk cardiomyopati, cacat jantung bawaan dan aritmia.

Sel-sel ES juga mungkin lebih dapat menerima rekayasa *ex vivo* melalui modifikasi DNA (misalnya terapi gen, transfeksi virus, knockouts dan gen over-expressed). Faktanya, transformasi dari kardiomyosit normal pada sel pacemaker telah berhasil dicapai pada hewan model dengan cara menginjeksi vector plasmid atau virus yang membawa gen pengkode terapi berupa protein yang spesifik [22-24]. Dalam cara ini, sel ES ditransfeksi dengan reseptor adrenergic β -2 yang ter-over-ekspresi, atau protein pada channel ion dapat ditransplantasikan untuk mengembalikan fungsi sel-sel miokard yang rusak. Namun, keamanan dan kemandirian metodologi ini harus benar-benar terbukti sebelum digunakan pada manusia yang mengalami aritmia jantung.



Gambar. (2). Signaling jalur berpotensi terlibat dalam diferensiasi kardiomyosit. BMP, protein morphogenetic tulang; Wnt, campuran dari bersayap (Wg) dan int (lokus integrasi); FGF, faktor pertumbuhan fibroblast, OM, membran luar; transisi permeabilitas (PT) membuka pori-pori, PLC, fosfolipase C.

3.2. Keterbatasan dan Kekhawatiran Mengenai Transplantasi ESC

Pertimbangan mengenai kekhawatiran masalah etika dan hukum tentang penggunaan sel-sel ES tetap ada, dan masalah ini telah merintang penelitian upaya lebih lanjut, dimana upaya tersebut diperlukan karena dapat memberikan jalur sel sehingga dapat menjawab banyak pertanyaan mengenai efikasi, stabilitas jangka panjang, fungsi dan bahkan tingkat efek negatif dari transplantasi sel ES pada penyakit kardiovaskuler (dan juga di penyakit manusia lainnya).

Sebuah keprihatinan sering diajukan tentang penggunaan sel-sel ES berhubungan dengan sumbernya (yakni apakah sel-sel tersebut berasal dari jair sel

atau langsung dari embrio), terutama heterolog versus autologous, muncul problem potensial jika menghasilkan reaksi alogenetik atau rejeksi imun pada saat transplantasi. Sebagai tambahan, sel ES pluripoten yang berpotensi mempunyai pertumbuhan yang tak terbatas dapat menghasilkan efek tumorigenic, sehingga merupakan saran yang baik untuk dilakukan screening pembentukan teratoma. Terlebih lagi,

terdapat bukti bahwa diferensiasi dari populasi sel ES yang heterogen tidak terlalu efisien, meskipun beberapa agen (misalnya asam retinoat) tampaknya efektif dalam mengaktifkan perluasan yang lebih bagus pada mediated-sel ES yang terdiferensiasi sel kardiomyosit spesifik. Stabilitas jangka panjang pada fenotipe sel ES yang terdiferensiasi juga mendapat perhatian yang beragam karena beberapa penelitian telah menunjukkan hilangnya diferensiasi sel ES kardiomyosit dari waktu ke waktu.

Transplantasi sel ES progeny mungkin tidak selalu memiliki fungsi normal karena sel-sel ES dapat memicu aritmia pada jantung yang ditransplantasi. Di sisi lain, penerapan sel-sel ES dalam memperbaiki jantung yang rusak akibat penuaan juga terbatas; bagaimanapun juga keterbatasan ini telah diusulkan, saat ini tidak ada pendukung data yang solid. Namun demikian, transplantasi sel (baik ES atau stem sel dewasa) pada jantung manusia telah terbukti kurang efektif. Ketidakmampuan miokardium yang rusak untuk menyediakan molekul sinyal yang tepat untuk engraftment stem sel tampaknya membatasi kapasitas sel-sel tersebut untuk rekrutmen dan berintegrasi

ke dalam miokardium yang telah mengalami penuaan [16].

3.3. Rekomendasi

1. Penggunaan terapi tranplantasi sel ES pada penyakit jantung terutama membutuhkan demonstrasi yang ketat yang dapat bekerja secara stabil dan dengan efek samping yang terbatas.
2. Meskipun dikenakan dana yang terbatas dari pemerintah federal, sumber baru sel-sel ES dan cell-lines untuk penelitian transplantasi sel ES perlu untuk ditingkatkan dan tampaknya akan ditingkatkan, memberikan kekuatan yang luas pada dunia, korporasi dan dana dari Negara yang berminat pada teknologi dan manfaat dari penelitian ini. Invenstigasi menjadi cara baru untuk mengisolasi dan mengkultur autolog sel ES juga harus terbukti menjadi sesuatu yang penting.
3. Pemahaman secara menyeluruh tentang faktor-faktor yang mungkin dapat menghambat penempatan sel-sel ES ke jantung dan menstimulasi atau mengarahkan diferensiasi sel-sel ES untuk menjadi kardiomyosit yang berfungsi saat ini tampaknya belum sempurna. (kritik juga berlaku untuk stem sel dewasa). Identifikasi factor-faktor ini seperti juga mekanisme kerjanya seperti akan mengoptimalkan penempatan dan proses diferensiasi serta berkontribusi untuk mendefinisikan scenario kasus terbaik dimana transplantasi sel ES akan bermanfaat.

4. Sel Rangka Myoblast Dewasa

Transplantasi satelit sel stem (myoblast) dari otot rangka dapat dengan sukses ditempatkan dan ditanamkan pada mikoard yang rusak, mencegah progresifitas dilatasi ventrikel dan meningkatkan fungsi jantung. Myoblast ini dapat disalurkan ke miokardium dengan cara implantasi intra mural atau melalui arteri, dan akhir-akhir ini penyebaran yang efektif dari metode kateter yang kurang invasif telah dilaporkan [30]. Sel otot rangka satelit pada kultur dapat berproliferasi secara berlimpah, dan dapat dengan mudah tumbuh dari pasien sendiri (diturunkan sendiri atau autolog) dengan demikian menghindari respon imun yang potensial. Myoblast relatif resisten terhadap iskemi (dibandingkan dengan kardiomyosit yang

menjadi rusak dalam waktu 20 menit) karena myoblasts dapat bertahan beberapa jam dari proses iskemia berat tanpa terjadi cedera yang ireversibel. Manfaat fungsional dari transplantasi intramiokardial myoblast skeletal dalam meningkatkan miokardium yang rusak sekunder terhadap iskemia telah didokumentasikan [32]. Percobaan klinis menunjukkan efikasi dari transplantasi myoblast rangka autolog pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri [27,33]. Penggunaan myoblast rangka, disalurkan via injeksi intramiokard multiple, efektif dalam memulihkan fungsi ventrikel kiri pada model hewan hamster Syrian yang mengalami dilatasi kardiomiopati, menunjukkan bahwa manfaat fungsional dari transplantasi myoblast rangka dapat diperpanjang untuk kardiomiopati noniskemik [34].

4.1 Keuntungan Transplantasi Myoblast

Sejak myoblast dapat berasal dari autolog dan menyebar secara baik dalam sediaan kultur, sejumlah besar sel dapat diperoleh hanya sejumlah kecil sampel biopsi otot skeletal (seperti yang didapatkan dari pasien) dalam periode yang relatif singkat. Apabila dibandingkan dengan transplantasi sel otot jantung, sel mioblast tampak lebih tahan terhadap kerusakan apoptosis yang sedang berlangsung, yang seringkali berlangsung pada lokasi iskemik.

4.2 Batasan dan Perihal Mengenai Transplantasi Mioblast

Sementara beberapa laporan menunjukkan bahwa subpopulasi dari mioblast skeletal tertransplantasi telah mampu bertransdiferensiasi menjadi sebuah fenotip-sel otot jantung dengan peningkatan ekspresi dari genetic jantung (35-36), sedangkan yang lainnya tidak mampu berreplikasi dari donor mioblast transdiferensiasi menjadi sel otot jantung (37). Konsensus yang ada dari sebagian besar ahli pada bidang ini menyatakan bahwa cangkokan sel mioblast awalnya tetap bukanlah sel otot jantung. Sedangkan, sejumlah bukti menyatakan bahwa ketika mioblast diimplantasikan ke dalam jantung, proses perkembangannya dipengaruhi sebagaimana cara lingkungan

jantung sehingga hal tersebut mampu memperbaiki kinerja jantung. Mioblast skeletal ditanamkan ke dalam sebuah miokard yang cedera berdiferensiasi menjadi bersifat tahan-kelelahan, fenotipe kejangan lambat diadaptasi untuk menjadi beban kerja jantung. Terlebih, graft myoblast mungkin menunjukkan koneksi antar sel yang tidak kompetibel dengan kardiomyosit residen dan tidak berespon dengan cara yang sama terhadap sinyal elektrik dan stimulus. Sementara studi preklinis awal tidak mendeteksi adanya bukti aritmia, studi klinis baru-baru ini telah mengungkapkan bahwa subset dari pasien yang menerima transplantasi myoblast rangka dapat mengalami aritmia yang parah dan membahayakan nyawa. Penyebab yang tepat terhadap terjadinya aritmia ini masih belum jelas namun mungkin terkait dengan sifat listrik heterogen dan interaksi antara sel donor dengan sel penerima. Di lain pihak, aritmia mungkin dipicu oleh medium yang digunakan untuk memperkenalkan sel, bukan oleh sel-sel sendiri [41]. Sebagai sisipan, manfaat fungsional dari transplantasi myoblast mungkin berhubungan dengan keterbatasan remodeling pos infark dan / atau efek parakrine dari myoblast yang ditransplantasikan pada jaringan resipien, bukan kontribusi pencangkakan myoblast untuk meningkatkan fungsi sistolik ventrikel.

4.3 Rekomendasi Lebih Lanjut

Sementara studi preklinis dengan transplantasi sel stem dan myoblast telah menunjukkan efikasi yang sama [42-43], ada kebutuhan untuk evaluasi rinci mengenai manfaat relatif, efek samping dan efisiensi myoblast rangka dan transplantasi stem sel dalam setting klinis (misalnya kegagalan jantung) *vis a vis* perbaikan infark miokard. Metode baru untuk menilai dan mengoptimalkan perekrutan dan kelangsungan hidup pasca transplantasi secara lebih baik, khususnya dalam jangka panjang, perlu untuk dikembangkan dan repertoire yang efektif, penyaluran sel yang kurang invasif perlu diperluas.

5. Stem Sel Turunan Sel Sumsum Dewasa (BMCS)

Perhatian dalam stem sel turunan sumsum tulang telah termotivasi oleh property neovaskularisasi dan angiogenesis dan efek ini meningkat dengan kehadiran hormone pertumbuhan spesifik dan sitokin (misalnya G-CSF). Efek manfaat sel ini pada pada sistem vaskuler yang mengalami kerusakan telah dikonfirmasi dan kemudian diperluas untuk penelitian pada infark miokard tikus [44] yang mana sel sumsum tulang diimplantasikan dapat berdiferensiasi menjadi miosit dan pembuluh darah koroner dan dengan demikian memperbaiki fungsi jantung yang rusak. Karena implantasi BMCs memerlukan intervensi pembedahan dan prosedurnya sering disertai angka kematian yang tinggi, dengan hanya 4055 pencangkakan yang berhasil, pengembangan metode invasif menjadi sangat penting. Salah satu pendekatan adalah yang seperti digunakan pada pengobatan sitokin, faktor stem sel (SCF) dan faktor perangsangan koloni granulosit (G-CSF), untuk mobilisasi endogen (BMCs) dan langsung berintegrasi atau menempatkan pada jantung yang infark sehingga menimbulkan perbaikan. Tikus disuntik dengan SCF 9200mcg/kg/hari dan G-CSF (50mcg/kg/ghari) menunjukkan peningkatan yang substansial dalam jumlah stem sel yang bersirkulasi dari 29 kontrol yang tidak diobati menjadi 7.200 sitokin tikus yang diobati. BMCs endogen ditunjukkan untuk meningkatkan miosit kardiak yang baru dan pembuluh darah koroner, dan turunan BMCs meregenerasi miokard menghasilkan peningkatan fungsi dan ketahanan hidup jantung. Temuan serupa mengenai perbaikan yang dimediasi sel pada infark miokard tikus telah diperoleh dengan menggunakan transplantasi BMCs dimana telah menimbulkan proliferasi pada miosit dan struktur vaskuler [45].

Merupakan sesuatu yang penting untuk menunjukkan bahwa sumsum tulang berisi beberapa populasi stem sel dengan fenotip yang saling tumpang tindih, termasuk stem sel hemopoietic (HSCs), stem sel precursor endothel (EPCs), stem sel mesenchy (MSCs), sel progenitor multipotent dewasa (MAPCs). Ketika sel progenitor endothel (EPCs) berasal dari prekursor sel hemangioblast di sumsum tulang ditransfer pada target area

implantasi miokard akan beridiferensiasi secara *in situ* dan mendorong pertumbuhan pembuluh darah baru, sebuah metode yang telah diaplikasikan pada beberapa model hewan yang mengalami iskemi miokard [46]. Turunan prekursor / stem sel sumsum tulang ini dapat juga mencegah progresi dari apoptosis kardiomyosit dan remodeling stem kardiak. Terlebih, terdapat bukti bahwa EPCs dewasa dapat bertrans-diferensiasi menjadi kardiomyosit aktif [48], walaupun sejauh mana hal ini terjadi masih belum diketahui. Pada lain pihak stem sel turunan sumsum tulang menghambat plastisitas tingkat tinggi sehingga memungkinkan mereka untuk digunakan sebagai sumber autolog dari sel progenitor (dari dewasa). Dengan kemampuan yang potensial untuk beridiferensiasi menjadi kardiomyosit dan dapat digunakan pada kardiomyoplasti selular. Setelah pengobatan dengan agen khusus (misalnya 5-azacytidine), MSCs dapat beridiferensiasi menjadi hantakan kardiomyosit yang sinkron [49]. Penyuntukan MSCs setelah berekspansi pada kultur dapat juga digunakan untuk menyelamatkan fenotipe kardiak tikus yang abnormal [50] dan dapat meningkatkan efektifitas dalam memperbaiki kerusakan kardiak yang lebih luas termasuk infark miokard. Selain itu, HSCs sumsum tulang yang berasal dari subpopulasi sel HSC disebut SP sel telah dilaporkan pada transplantasi untuk memperbaiki infark miokardium, mendorong pertumbuhan kardiomyosit baru, sel-sel otot endotel dan halus [51]. Sementara ini perbaikan sel miokard termediasi dikarakteristikan sebagai hasil kemampuan HSCs untuk beridiferensiasi menjadi kardiomyosit, plastisitas HSC telah sulit untuk mereproduksi dan baik maknanya dan dasar tetapnya belum ditentukan.

5.1. Keuntungan Transplantasi Sel BM Dewasa

Ada bukti bahwa pengobatan dengan BMCs dapat memperbaiki kerusakan miokard dan pembuluh darah dengan meningkatkan angiogenesis. Pengaruh transplantasi BMCs (yang dapat mencakup prekursor sel endotel) vaskular pada pertumbuhan secara signifikan dapat

mempengaruhi pemulihan jantung yang rusak, yaitu dengan meningkatkan ketersediaan oksigen, meskipun hal ini tergantung pada setting miokard apakah infark miokard akut atau gagal jantung [47]. Selain itu, autologously yang diturunkan untuk transplantasi adalah alternatif yang menarik, karena sumsum tulang sel mesenchymal dapat segera diisolasi dalam kebanyakan kasus. Selain itu, perluasan jumlah BMC oleh pertumbuhan *in vitro* dapat dengan mudah dicapai dengan pertumbuhan kuat sel mesenchymal dalam budaya. Hal ini penting bahwa metode ini melewati banyak pusaran etika dan hukum yang terkait dengan penggunaan ESCs.

5.2. Keterbatasan / Masalah dengan Transplantasi BMC Dewasa

Mekanisme augmentasi BMC-dimediati jumlah kardiomyosit dan fungsinya masih kontroversial. Beberapa studi telah menyarankan bahwa efek dari transplantasi sel induk dewasa pada jantung resipien bukan merupakan akibat dari transdiferensiasi [52], tetapi mungkin timbul sebagai akibat dari fusi sel dengan kardiomyosit yang sudah ada atau terjadi sebagai fungsi efek parakrin dari transfected sel [53] sementara yang lain mempertahankan bahwa ada bukti untuk transdiferensiasi [46,54-57]. Fusi sel telah ditunjukkan antara kardiomyosit dan nonkardiomyosit secara *in vivo* dan *in vitro* [58-59] dan data dalam mendukung transdifferentiation (terutama dengan HSCs) tidak selanjutnya dapat ditiru. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi isu-isu ini dan mendamaikan klaim yang bertentangan serta memberikan informasi tambahan tentang tingkat fusi sel dan waktu ketika itu terjadi. Demikian pula diperlukan penggambaran secara hati-hati mengenai transdiferensiasi dari orang dewasa yang terdefinisi dengan baik pada jenis sel induk. Sayangnya, masalah penting dalam replikasi percobaan ini dan dalam menentukan efek dari BMCs terletak pada heterogenitas besar dari populasi BMCs yang digunakan.

Keterbatasan dari sebagian besar studi klinis dengan transplantasi stem sel dewasa non-sel jantung berkaitan dengan stabilitas potensi diferensiasi fenotipe,

karena penelitian ini terutama memeriksa keuntungan jangka pendek. Namun, penting untuk menggarisbawahi tidak adanya efek samping di lebih dari 100 pasien diteliti. Hal ini berbeda dengan aritmia pada pencangkokan myoblast [40]. Karena kurangnya teknik yang berhasil secara efektif mengobati gagal jantung, ada tekanan (terutama dari dokter) untuk mempercepat aplikasi klinis sel transplantasi bahkan sebelum mekanisme (dan juga efek jangka panjang) sepenuhnya dipahami.

5.3 Bagaimana Informasi Terdahulu Diterjemahkan pada Studi Klinis Manusia

Karena sebagian besar penelitian BMC saat ini dilakukan pada tikus, pertanyaan kritis adalah apakah model ini benar-benar berlaku untuk manusia. Studi awal pada manusia menunjukkan bahwa transplantasi BMC dan sitokin rumah dapat ke daerah cedera dan mempromosikan neovaskularisasi di daerah-daerah dimana mereka dibutuhkan. Apakah BMCs cukup bisa dicangkokkan untuk memperbaiki daerah yang rusak dalam hati manusia yang cenderung lebih besar dalam ukuran daripada di jantung tikus masih harus dilihat. Selain itu, dipertanyakan jika terapi sel sumsum tulang manusia dewasa bekerja terhadap salah satu dari berikut: kematian sel apoptosis, cedera iskemik, kardiomiopati, yang cardiomyopathy penuaan, konduksi jantung cacat aritmia / dan cacat jantung pada bayi / anak-anak.

Hasil awal dari uji klinis pada manusia telah menunjukkan perbaikan moderat dalam fungsi jantung pasien dengan iskemia miokard akut dan infark [60-62]. Ketika transplantasi diterapkan pada pasien dengan penyakit jantung kronis atau kerusakan sekunder infark miokard hasil kurang definitif.

6. Stem Sel Jantung Dewasa (ACS)

Informasi yang saat ini tersedia pada berbagai populasi stem sel di jantung dewasa telah muncul dari penelitian di beberapa laboratorium. Namun, masih banyak pertanyaan tentang asal-usul, struktur, fungsi lokasi, tepat dan peraturan sel-sel ini. Keberadaan Lin-kit c+ sel dalam miokardium dewasa tikus

dengan sifat-sifat sel-sel induk telah dilaporkan [63]. Sel-sel ini memperbaharui diri dan dapat diperbanyak selama beberapa bulan, dapat dikembangkan dalam kultur, dan multipoten, dan dapat menimbulkan kardiomyosit, otot polos, dan sel endotel. Ketika disuntikkan ke jantung iskemik, Lin-c-kit + sel berkontribusi pada pembentukan endotelium dan otot polos pembuluh darah dan regenerasi miokardium di kawasan nekrosis, meningkatkan fungsi pompa dan geometri ruang ventrikel [64].

Isolasi dan karakterisasi populasi kecil pada sel-sel jantung dewasa yang diturunkan dari sel progenitor jantung (dari miokardium tikus postnatal) mengekspresikan penanda permukaan sel induk-antigen 1 (SCA-1 +) dan aktivitas telomerase reverse transcriptase, terkait dengan potensi pembaharuan diri, baru-baru ini juga telah dilaporkan [65-66]. Sel-sel ACS ini secara selektif diisolasi oleh sistem pemilahan sel magnetik dan tidak menyatakan gen struktural jantung atau Nkx2.5. Sel-sel dapat berdiferensiasi secara *in vitro* membentuk kardiomyosit berdenyut, sebagai tanggapan terhadap DNA demethylating 5'agen-azacytidine. Peningkatan ekspresi lain faktor transkripsi kardiogenik (gata-4, MEF-2C) ditunjukkan oleh microarray profil membedakan sel ACS seperti yang ditemukan dalam sel-sel sumsum tulang stroma dengan potensi kardiogenik. Demikian pula, ketika diobati dengan oksitosin, stem sel jantung SCA-1 + mengekspresikan gen faktor transkripsi jantung dan protein kontraktil dan struktur sarcomeric ditunjukkan dan berdenyut spontan. [67]. Setelah produksi intravena, stem sel -SCA 1 + jantung dapat ditempatkan di miokardium yang terluka oleh iskemia / reperfusi dan fungsional dapat berdiferensiasi *in situ*.

Laugwitz dan asosiasi [68] baru-baru ini melaporkan adanya populasi cardioblasts baik pada jantung embrio maupun postnatal (dari tikus, tikus dan manusia) berjumlah hanya beberapa ratus per jantung diidentifikasi berdasarkan ekspresi mereka dari faktor transkripsi LIM-homeodomain, Isl1. Kelompok ini stem sel jantung terutama lokal di atrium.

ventrikel kanan, dan daerah saluran keluar (di mana Isl1 paling lazim disajikan selama organogenesis jantung). Stem sel turunan miokard dapat diisolasi, ditransplantasikan, bertahan dan bereplikasi dalam jantung yang rusak dengan bukti perbaikan fungsional [69].

6.1. Keuntungan Sel ACS

Sementara implantasi myoblasts rangka dan transplantasi BMC dewasa muncul dan tampak menjanjikan, transplantasi sel ACS mungkin lebih efektif daripada transplantasi BMC dewasa, karena sel-sel induk jantung mungkin lebih baik diprogram. Identifikasi lebih jauh, pemurnian dan karakterisasi lebih lanjut dan sel ACS serta pengetahuan yang terperinci dari interaksi mereka dengan lingkungan jantung atau niche sangat penting dilakukan jika kita ingin mencapai tujuan utama dari regenerasi / transplantasi jaringan untuk mengobati infark miokard.

6.2. Keterbatasan Sel ACS

Sampai saat ini, data tentang keberadaan sel ACS langka. Subset stem sel ini tampaknya sangat terbatas jumlahnya, sulit untuk mengidentifikasi dan berkembang dalam kultur sehingga membatasi karakterisasi dan pemanfaatan, cenderung memberikan kontribusi berupa kesulitan dalam reproduksi eksperimen mengenai proses isolasi dan transplantasi. Selain itu, saat ini tidak ada konsensus mengenai definisi penanda selektif spesifik untuk jenis-sel (lihat Tabel 1).

6.3. Rekomendasi

Perlu usaha yang besar untuk secara peruh menggambarkan populasi sel progenitor jantung yang relevan dan mengoptimalkan kondisi untuk transplantasi yang efisien, penempatan, diferensiasi dan integrasi ke dalam miokardium. Memahami faktor-faktor yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan, penempatan, dan diferensiasi memungkinkan cara-cara khusus untuk meningkatkan produksi dan manfaat fungsional atas transplantasi. Selain itu, informasi ini juga dapat menjelaskan pengaktifan endogen sel induk jantung yang berkontribusi untuk

memperbaiki jantung. Juga, untuk mendefinisikan jenis-jenis cacat jantung serta jenis gangguan yang paling baik diobati dengan sel ini, termasuk pengetahuan yang jelas tentang tempat terbaik di jantung untuk menempatkan langsung sel-sel ini. Misalnya, penanaman sel dalam suatu daerah nekrosis dan / atau ketersediaan oksigen rendah mungkin tidak berhasil sedangkan sel-sel di daerah hibernating myocardium mungkin bisa berhasil.

Stabilitas jangka panjang dan fungsi sel ACS yang dicangkokkan menunggu untuk didefinisikan. Apakah sel ACS dapat digunakan sebagai platform untuk modifikasi gen *ex vivo*, termasuk pengenalan gen terapi, apakah suatu ekspresi yang kuat dari gen tertentu dapat diarahkan dalam sel tersebut, dan jika respon proliferasi meningkat pada sel-sel progenitor jantung dapat dipengaruhi oleh pengenalan gen perkembangan sel-siklus tetap terlihat.

7. Penggambaran dari Identitas Sel

Dari pembahasan sebelumnya, harus jelas bahwa elemen kritis dalam mengidentifikasi sel yang dicangkokkan dalam jantung dan dalam sejumlah kasus bahkan sebelum transplantasi, adalah tugas penting untuk mengetahui identitas tipe sel. Pada Tabel 1, kami menyediakan daftar penanda molekuler endogen yang telah digunakan untuk membentuk suatu fenotipe jantung yang berbeda yang dihasilkan dari transplantasi sel induk yang berbeda, termasuk sel-sel sumsum tulang, sel induk embrionik dan sel stem jantung yang diturunkan. Selain penanda endogen yang tersedia untuk menetapkan identitas sel, GFP telah banyak digunakan sebagai reporter untuk menentukan sel donor. Menandai sel-sel dengan kromosom DAPI noda telah berhasil, karena DAPI noda dari sel-sel mati dapat dengan mudah dimasukkan oleh sel non-ditandai [75].

Penanda genotipe juga telah ditunjukkan untuk menjadi alat yang ampuh dalam menilai identitas sel. Dalam beberapa studi perbaikan kardiovaskular diri di mana hati perempuan allografted ke penerima laki-laki manusia, keberadaan kromosom Y dinilai dalam pembuluh darah koroner dan di kardiomyosit [76-79]

karena kromosom Y dapat mudah dilihat oleh pewarnaan cyto-chemical atau dengan hibridisasi in situ fluoresensi. Namun, penilaian tingkat chimerism jantung yang dilaporkan dalam studi ini mengungkapkan variasi yang sangat mencolok mulai dari tingkat rendah dari Y-kromosom mengandung kardiomyosit (0,02-01%) [77-78] untuk tingkat tinggi (30%) [79], menekankan kebutuhan kritis untuk menetapkan kriteria ketat oleh yang chimerism diidentifikasi. Identifikasi inti dengan kromosom-Y sendiri tidak cukup, tetapi harus tegas terkait dengan baik kapal miokard atau struktur kardiomyosit (yaitu dengan mikroskop confocal). Jika tidak, itu adalah mungkin untuk atribut inti kromosom Y-positif menjadi tuan rumah sel-sel yang terlibat dalam respon imun dan infiltrasi inflamasi, dan tidak untuk regenerasi jantung. Ada juga beberapa indikasi bahwa penggunaan analisis kromosom dapat menyebabkan

meremehkan sel transfected karena adanya inti yang mungkin tidak dihitung ketika di bagian histologi [46].

Deteksi penanda fenotipe sel dengan analisa real-time, mikroskop confocal dan metodologi deteksi non-invasif menggunakan Magnetic Resonance Imaging (MRI) baru saja mulai diterapkan dalam penilaian dari transplantasi sel. Real-time visualisasi dapat memberikan identifikasi daerah infark miokard dan pengiriman tepat dipandu MRI-agen terapeutik, dengan situs injeksi diidentifikasi oleh agen kontras. Agen kontras MRI Novel izin visualisasi ekspresi gen pada resolusi selular, dan dapat digunakan juga untuk mendeteksi sel apoptosis [80-81]. Label yang sesuai dan deteksi sel induk oleh MRI harus dapat melacak mereka dalam distribusi in vivo, dan memungkinkan sekilas nasib mereka dari waktu ke waktu [82-83].

Table 1. Markers of Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Differentiation

(Gracia JM. CSCRT. 2006).

| Cell type | Differentiation Agent | Markers of Differentiated Cardiomyocyte | Refs |
|------------------------------|---------------------------------------|---|--------|
| ES cells | | | |
| Embryonic stem cells | IGF-1, TGF- β | α -sarcomeric actin, connexin 43, major histocompatibility complex class I, sarcomeric myosin | 11,70 |
| F19 embryonal carcinoma line | 5-azacytidine | bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), BMP-4, Bmpr 1a, Smad1, GATA-4, Nkx2.5, cardiac troponin I, desmin | 71 |
| BMC | | | |
| Bovine Bone Marrow MSC | Insulin, ascorbic acid, dexamethasone | α -skeletal actin, β -myosin heavy chain (MHC), MLC-2v, CaV1.2, cardiac troponin I, sarcomeric troponin, cardiac titin | 72, 53 |
| Cardiac Stem Cells | | | |
| Cx119+/- | na | c-kit+ | 63 |
| cd1- | na | Cx/Nkx-2.5, GATA4 | 65 |
| Scd1+ cKit- | 3-azacytidine, oxytocin | High telomerase activity, Scd-1+ Cx/Nkx-2.5, GATA4, MEF-2C, α + β -MHC, MLC-2, Cardiac- α actin | 65-67 |
| cardiophore | Ckit+ | Cardiac troponin I, myosin heavy chain, atrial natriuretic peptide | 69 |
| SP cells | na | ATP-binding cassette transporter (ABCG2) | 73-74 |

8. Tipe Stem Sel Manakah yang Digunakan untuk Penyakit Jantung ?

Sebuah perbandingan singkat dari keuntungan dan keterbatasan tipe sel yang baru-baru ini digunakan dalam cardiac transplantation seperti yang tertera pada tabel 2. Saat cara yang jelas/cepat belum ada, dimana tipe sel paling baik untuk ditransplantasikan dalam perbaikan myocardial, ada beberapa sebab untuk percaya bahwa perkembangan

keseragaman pendekatan dalam aplikasi rekayasa sel akan diperlukan untuk mengembangkan terapi baru pada gangguan cardiac yang berbeda.

Pendekatan ini untuk mengobati gagal jantung mungkin memerlukan transplantasi sel-jenis (misalnya, tulang myoblasts) yang berbeda dari yang digunakan dalam target pengobatan aritmia jantung, gangguan konduksi dan cacat bawaan. Hal ini juga kemungkinan

bahwa jangka panjang perbaikan dari miokardium berfungsi penuh, mungkin memerlukan lebih banyak dari satu sel tunggal tipe-misalnya, kardiomiosit,

fibroblast, dan sel endotel-dalam generasi dan integrasi cangkok jantung stabil dan responsif.

Table 2. Myocardial Transplants: Advantages and Limitations Associated with Cell-Type

| CELL-TYPE | SOURCE | ADVANTAGES | LIMITATIONS |
|------------------------------|--|--|--|
| CARDIAC STEM CELLS | Allogenic fetal, neonatal or adult heart | <ol style="list-style-type: none"> 1. Recognition of myocardial growth factors and recruitment to myocardium are likely faster and more efficient than other cell-types 2. <i>In vivo</i> electrical coupling of transplanted cells to existing myocardium has been demonstrated | <ol style="list-style-type: none"> 1. Poor cell growth <i>in vitro</i> 2. Transplanted cells are very sensitive to ischemic insult and apoptotic cell death 3. Availability from either fetal (F), neonatal (N) or adult sources is low at present, likely immune rejection, F and N cells pose ethical difficulties. |
| SKELETAL MYOBLAST | Autologous skeletal muscle biopsy | <ol style="list-style-type: none"> 1. Cells proliferate <i>in vitro</i> (allowing for autologous transplant) 2. Ischemia-resistant 3. Transplanted myoblasts can differentiate into slow-twitch myocytes (similar to cardiomyocytes) enabling cellular cardiomyoplasty. 4. Reduces progressive ventricular dilation and improves cardiac function 5. Can use adult cells | <ol style="list-style-type: none"> 1. Likely do not develop new cardiomyocytes <i>in vivo</i>. 2. Electrical coupling to surrounding myocardial cells is unclear (may cause arrhythmias) 3. Long-term stability of differentiated phenotype unknown |
| ADULT BONE-MARROW STEM CELLS | Autologous bone marrow stromal cells (mesenchymal), Bone marrow (endothelial progenitor cells) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pluripotent stem cells can develop into cardiomyocytes 2. Stem cells are easy to isolate and grow well in culture 3. Neovascularization can occur at site of myocardial scar reducing ischemia 4. Transdifferentiation of cells into cardiomyocyte <i>in vivo</i> has been shown 5. Can be derived from autologous source, no immunosuppression treatment 6. Can improve myocardial contractile function | <ol style="list-style-type: none"> 1. New program of cell differentiation is required 2. Efficiency of the differentiation into adult cardiomyocytes appears limited 3. Signaling, stability and regulation of differentiation unknown |
| EMBRYONIC STEM CELLS | Allogenic blastocyst (inner mass) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Easy propagation and well-defined cardiomyocyte differentiation process 2. <i>In vivo</i> electrical coupling of transplanted cells to existing myocardial cells. 3. Pluripotent cells | <ol style="list-style-type: none"> 1. Potential for tumor formation and immune rejection (allogenic) 2. Incomplete response to physiological stimuli 3. Legal and ethical issues 4. Donor availability |

9. Perkembangan Lain Dalam Teknologi Rekayasa Sel

Penyempurnaan dari nuklir, cybrid transfer dan fusi sel memungkinkan rekayasa teknik lebih lanjut dari stem sel memberikan proteksi jantung, atau merangsang antioksidan atau tanggapan antiapoptotic dalam miokardium. Teknik ini juga mungkin mengizinkan penargetan spesifik cytopathies berbasis mitokondria [84].

Untuk mengidentifikasi aspek lingkungan jantung yang mungkin berkontribusi pada pertumbuhan dan perkembangan transplantasi myoblasts *in vivo*, matriks 3-dimensi telah dirancang sebagai sebuah novel dalam sistem *in vitro* yang meniru beberapa aspek dari lingkungan listrik dan biokimia dari

miokardium asli. Struktur ini memungkinkan resolusi yang lebih baik sinyal listrik dan biokimia yang mungkin terlibat dalam proliferasi myoblast dan plastisitas. Myoblasts telah ditumbuhkan pada asam mesh 3-D polyglycolic perancah dalam kondisi kontrol di hadapan arus listrik fluks seperti jantung, dan di hadapan media kultur yang telah dikondisikan oleh kardiomiosit matur [85]. Seperti perancah yang mengandung baik janin atau agregat neonatal dari sel jantung yang berdenyut telah digunakan untuk menghasilkan cangkok jantung buatan ditransplantasikan ke miokardium yang terluka dengan penyembuhan fungsi ventrikel dan pembentukan dari gap-junction fungsional antara sel yang dicangkokkan dan miokardium [86-87].

Kombinasi terapi gen dan rekayasa sel induk adalah sebuah pendekatan menarik untuk mengobati gangguan jantung. Ekspresi (dan dalam beberapa kasus penghambatan ekspresi) protein tertentu dapat mengakibatkan perubahan mencolok dalam kardiomyosit dan fenotipe jantung. Kardiomyosit fungsi spesifik, termasuk saluran ion, konduksi jantung, kontraktilitas dan proliferasi myocyte telah terbukti dipengaruhi oleh transfer gen dan ekspresi protein spesifik [88-90]. Terapi Cell-based untuk hati terluka atau disfungsi dapat ditingkatkan dengan menggunakan *ex vivo* rekayasa genetika sel punca untuk memberikan gen dan protein. Sebagai contoh, transplantasi sel batang mesenchymal telah terbukti menjadi perangkat efektif untuk menyampaikan protein saluran yang terlibat dalam aktivitas pacemaker aktivitas (misalnya, saluran HCN2 protein) mengakibatkan modifikasi irama jantung *in vivo* [91]. Pada hewan model kardiomyopati iskemik, pengenalan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan pengaruhnya pada kedua angiogenesis dan fungsi ventrikel kiri nyata ditingkatkan dalam hati dengan myoblasts rangka VEGF-transfected dibandingkan dengan hati langsung disuntik dengan adenoviral-VEGF membangun [92].

10. Komentar Penutup

Penemuan cardiogenesis pada hewan dewasa dan manusia merupakan salah satu kemajuan yang sangat signifikan di bidang kardiologi dalam 25 tahun terakhir. Sebelumnya, ahli jantung yang paling percaya bahwa kelahiran kardiomyosit baru hanya terbatas pada jantung janin dan bayi. Dogma ini baru-baru ini runtuh ketika para peneliti menemukan bahwa jantung tikus dewasa, tikus dan manusia mengalami perubahan jantung yang signifikan sebagai fungsi dari usia. Kardiomyosit baru lahir / homing ke daerah miokard relevan dengan jalur jantung, dan kemudian dapat mengintegrasikan secara struktural sehingga fungsi miokard dapat dipulihkan dan jaringan baru dapat diproduksi. Temuan ini telah memicu sejumlah besar penemuan paralel pada tikus, tikus, dan

manusia, dengan implikasi dramatis bagi bagaimana kita berpikir plastisitas tentang jantung dan peran potensial dalam merehabilitasi individu dengan iskemia miokard / infark, gagal jantung dan berbagai jenis kardiomyopati, termasuk kardiomyopati penuaan. Secara ringkas, meningkatkan kemampuan kita untuk memahami fungsi yang berbeda kardiomyosit / jalur diferensiasi jantung secara detail akhirnya akan memungkinkan penggantian jaringan, transplantasi orang lain, dan ketidakseimbangan pergeseran pada molekuler dan biokimia jantung. Dengan awal dan kemajuan pesat dalam rekayasa sel, kita mengharapkan untuk melihat akhir kelainan jantung yang melemahkan kehidupan manusia dan membangkrutkan sistem perawatan kesehatan.

11. Daftar Pustaka

1. Hunt SA. Current status of cardiac transplantation. *J Am Med Assoc* 1998;280:1692 – 1698.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671–674.
3. Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991;68:1D–6D.
4. Scorsin M, Marotte F, Sabri A et al. Can grafted cardiomyocytes colonize peri-infarct myocardial areas? *Circulation* 1996;94:II337–II340.
5. Soopaa MH, Koh GY, Klug MG, Field LJ. Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. *Science* 1994;264:98–101.
6. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279–280.
7. Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, Kao RL, Chiu RC. Cell transplantation for myocardial

- repair: an experimental approach. *Cell Transplant* 1992;1:383-390.
8. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998;4:929-933.
 9. Tomita S, Li RK, Weisel RD et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999;100:II247-II256.
 10. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-705.
 11. Jackson KA, Majka SM, Wang H et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-1402.
 12. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-967.
 13. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105:93-98.
 14. Shi Q, Rafiqi S, Wu MH et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998;92:362-367.
 15. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996;98:216-224.
 16. Yamashita J, Itoh H, Hirashina M et al. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* 2000;408:92-96.
 17. Tabibiazar R, Rockson SG. Angiogenesis and the ischaemic heart. *Eur Heart J* 2001;22:903-918.
 18. Ware JA, Simons M. Angiogenesis in ischemic heart disease. *Nat Med* 1997;3:158-164.