

ISBN 978-602-19877-2-8

# PROSIDING

SEMINAR NASIONAL  
PENDIDIKAN MIPA 2014



Padang, 1 November 2014

Tema : Implementasi Pendekatan Saintifik  
Dalam Pembelajaran MIPA

Keynote Speaker :

Prof. Dr. Lufri, M.S.  
Dr. Diana Chintaniawati, M.Ed.

**Penyelenggara :**

**Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Negeri Padang**



**SEMINAR NASIONAL PENDIDIKAN MIPA  
TAHUN 2014**

**IMPLEMENTASI PENDEKATAN SAINTIFIK DALAM  
PEMBELAJARAN MIPA**

**Prosiding Seminar Nasional  
Pendidikan MIPA**

**Editor**

Prof. Dr. Lufri, MS  
Drs. Amali Putra, M.Pd  
Dr. Mawardi, M.Si  
Yohandri, M.Si, Ph.D  
Drs. Iswendi, M.Si  
Dra. Nonong Amalita, M.Si  
Suherman, S.Pd, M.Si  
Rahmadhani Fitri, M.Pd

Diterbitkan oleh  
**Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
UNIVERSITAS NEGERI PADANG**  
Padang, 25 November 2014  
Alamat : Gedung Dekanat FMIPA UNP  
Jl. Dr. Hamka Air Tawar Padang Sumatera Barat

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	i
<b>SAMBUTAN KETUA PANITIA SEMINAR</b> .....	ii
<b>SAMBUTAN DEKAN FMIPA UNP</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vi
<b>MAKALAH UNDANGAN</b>	
<b>DIANA ROCHINTANIAWATI</b> Pembelajaran IPA dengan Menggunakan Pendekatan Sainifik Dalam Kurikulum 2013 .....	1
<b>LUFRI</b> Sains dan Pembelajarannya .....	8
<b>KELOMPOK PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN MATEMATIKA</b>	
<b>ARNELLIS</b> Implementasi Pendekatan Sainifik dalam Pembelajaran Matematika untuk Pembentukan Kemampuan Berpikir Matematis Tingkat Tinggi Siswa SMA .....	23
<b>DONA AFRIYANI, WIRI DESMITASARI</b> Pengembangan Bahan Ajar Geometri Untuk Meningkatkan Kemampuan Persepsi Ruang Siswa SMP .....	28
<b>ELITA ZUSTI JAMAAN</b> Pengembangan Kemampuan Berpikir Kritis Siswa Sekolah Dasar dalam Pembelajaran Matematika .....	33
<b>HANIFAH</b> Kepraktisan Model Pembelajaran Kalkulus II Berdasarkan Teori APOS (MPK-APOS): Studi Kasus pada Uji Coba MPK-APOS di Jurusan Matematika FMIPA UNIB .....	39
<b>ISRA NURMAI YENTII, DINI ALINDRA</b> Hasil Perancangan Lembar Kerja Siswa (LKS) Himpunan Berbasis Pendekatan Kontekstual Dengan Variasi <i>Mind Mapping</i> Untuk Kemampuan Komunikasi Matematika Siswa Kelas VII .....	45
<b>MUKHNI</b> Pendekatan Sainifik dalam Pembelajaran Matematika .....	51
<b>NOLA NARI, YOSSI ANDRIYANI</b> Analisis Pembentukan Konsep Matematika Menurut Teori Bruner Pada Materi Bangun Datar Segi Empat Kelas VII di SMP N 1 Pariangan .....	59

RATHI SUNDARI, ISRA NURMAI YENTI Analisis Kemampuan Representasi Matematika Siswa Bentuk Visual pada Materi Bangun Datar .....	65
YUSMET RIZAL Algoritma Bialas untuk Menentukan Polinomial Minimal Matriks Atas Fields .....	72
HERU MAULANA, KUNTJORO ADJI SIDARTO Penentuan Nilai Opsi Saham Karyawan (OSK) dengan Memperhitungkan Efek Dilusi .....	79
<b>KELOMPOK PENDIDIKAN KIMIA DAN KIMIA</b>	
ANDROMEDA, BAYHARTI, RAUDHATUL JANNAH Modul Wujud Zat dan Perubahan Materi Berbasis Konstruktivisme untuk Pembelajaran Kimia di SMP .....	89
ASMADI MUHAMMAD NOER Peningkatan <i>Reading Literacy</i> (Kompetensi) Mahasiswa Prodi Kimia-FKIP-UR Melalui LKM-Bahasa Inggris Kimia Berbasis Pembelajaran Aktif .....	94
BAYHARTI, HARDELI, DILLA NOVITA Komik Berwarna sebagai Media Pembelajaran Alternatif pada Materi Kimia dalam Kehidupan Sehari-hari untuk SMA Kelas X .....	101
EKA YUSMAITA, AHMAD MUDZAKIR, HERNANI Construction of High School Green Chemistry Teaching Materials with Green Batteries Based on Content Structure .....	109
ELVINAWATI, RETNO ASTUTY WULANDARI DAN SUMPONO Penerapan Model Pembelajaran Kooperatif Tipe TAI (Team Assited Individualization) dengan Metode Demonstrasi untuk Meningkatkan Aktivitas dan Hasil Belajar Kimia Siswa Kelas XI IPA di SMA Negeri 9 Kota Bengkulu .....	113
FAUZANA GAZALI, HARDELI, LATISMA DJ Pengembangan Multimedia Pembelajaran dan LKS untuk Materi Laju Reaksi di Kelas XI IPA SMA .....	119
IRYANI, MAWARDI, ANDROMEDA Pengaruh Penggunaan LKS Berbasis Inkuiri Terbimbing terhadap Hasil Belajar Siswa untuk Materi Koloid Kelas XI SMAN 1 Batusangkar .....	125
ISWENDI, BAYHARTI, YELI GUSTAMI, YENI ARTATI Pembuatan Permainan Ular Tangga Kimia Sebagai Media Pembelajaran Pada Materi Kimia untuk SMP .....	132
USMAN BAKAR Model Pembelajaran Aktif, Kreatif, Efektif, dan Menyenangkan dan Implementasinya dalam Pembelajaran Kimia .....	138

INDANG DEWATA, EDI NASRA Studi <i>Coprecipitation</i> Logam-logam Berat dalam Sampel Perairan Menggunakan $Al(OH)_3$ sebagai <i>Coprecipitant</i> .....	148
MAYA SARI Analisa Kualitatif Boraks dalam Sampel Bakso di Kota Batusangkar .....	153
RINDANG KEMBAR SARI Penentuan Konsentrasi Unsur Pembangun Sensor Piezoelektrik Menggunakan Metoda X- Ray Fluorescence (XRF) dan Energy Dispersive X-Ray Microanalysis (EDAX) .....	157
SRI BENTI ETIKA Isolasi dan Karakterisasi Suatu Senyawa Flavonoid dari Daun Petai Cina ( <i>Leuceana glauca</i> Benth) .....	163
ZUL AFKAR Pengaruh Waktu Pengambilan Sampel terhadap Penentuan Kadar COD dan TSS dalam Air Sungai Batang Gadang Kecamatan Lubuk Kilangan Kota Padang .....	167
<b>KELOMPOK PENDIDIKAN FISIKA DAN FISIKA</b>	
AMALI PUTRA Implementasi Pendekatan Saintifik dalam Pelajaran Fisika .....	173
DEDI HAMDANI, DIO ARU PRASETYA, CONNIE Penerapan Model Problem Based Learning (PBL) dengan Metode Eksperimen untuk Meningkatkan Aktivitas dan Hasil Belajar Fisika Siswa Kelas VIII.A SMPN 12 Kota Bengkulu .....	185
DJUSMAINI DJAMAS, SYAKBANIAH, WINDA ANGGRAINI Implementasi Model Pemecahan Masalah Fisika Bernuansa Saintifik untuk Meningkatkan Karakter Berpikir Kritis Siswa SMAN 3 Padang .....	190
HAMDI AHMAD FAUZI DAN WIDYA Pengintegrasian Energi Terbarukan Ke Dalam Perangkat Pembelajaran Fisika Berkarakter Hemat Energi-Model CPS Dengan Pendekatan <i>Open-Ended</i> Menggunakan Analisis Dokumen.....	199
IRWAN KOTO Eksplorasi Pemahaman Konseptual Mahasiswa dan Guru Fisika tentang Gaya dengan The Force Concept Inventory Versi Bahasa Indonesia .....	205
NOVIA LIZELWATI Penerapan Model Pembelajaran Research Based Learning (RBL) untuk Mengembangkan Keterampilan Kerja Ilmiah Mahasiswa pada Mata Kuliah Laboratorium Fisika Sekolah .....	212
RAHMI ZULVA, DADI RUSDIANA, IDA KANIAWATI Pembelajaran Kooperatif dengan Pemberian <i>Constructive Feedback</i> untuk Meningkatkan Keterampilan Berpikir Rasional Siswa SMA .....	218
SILVI YULIA SARI, HAMDI, FESTIYED Pengembangan LKS Fisika Berbahasa Inggris Berbasis Konstruktivis pada Materi Hukum Newton .....	222

<b>SRI INDRAWATI PRIHATIN NINGSIH</b> Peningkatan Aktivitas dan Hasil Belajar Dalam Pembelajaran Fisika Melalui Model Problem Based Instruction (PBI) Disertai Penggunaan LKS Kontektual Pada Kelas XI IPA- 4 SMAN 7 Padang.....	229
<b>SRI MAIYENA</b> Pengembangan Media Film Dokumenter untuk Materi Perubahan Wujud Kelas V SD .....	236
<b>SURYATI</b> Pengembangan Perangkat Pembelajaran Berbasis Pendekatan Inkuiri Terbimbing yang Diiringi dengan Teka-Teki Silang pada Materi Alat-alat Optik di Kelas VIII SMP .....	241
<b>SYAKBANIAH, DJUSMAINI DJAMAS, FIDDIYAHTUL AINI</b> Integrasi <i>Solution Path Outline</i> (SPO) dalam <i>Problem Based Learning</i> (PBL) untuk Meningkatkan Keterampilan Berfikir Kritis Siswa Kelas X SMAN 12 Padang .....	249
<b>YULKIFLI</b> Optimalisasi Peran dan Fungsi Penasehat Akademik Mahasiswa Berbasis Nilai-nilai Karakter Menuju Pembimbingan Akademik Bermutu dan Berkarakter (PAB) .....	257
<b>YOHANDRI, MAISA FITRI, YOHANNA DASRIYANI</b> Pengembangan Set Eksperimen Fisika Berbasis Mikrokontroler dan Antar Muka Personal Komputer .....	264
 <b>KELOMPOK PENDIDIKAN BIOLOGI DAN BIOLOGI</b>	
<b>BONY IRAWAN, SUROSO ADI YUDIANTO, TAUFIK RAHMAN</b> Analysis of Character Building Content on Science Textbook of The 2013 Curriculum And Classroom Implementation Performances .....	270
<b>DEWI ANGGEREKNI, ABDUL RAZAK, ULFA SYUKUR</b> Peningkatan Aktivitas dan Hasil Belajar Biologi Siswa Melalui Model <i>Cooperative</i> <i>Learning</i> Tipe <i>STAD</i> Disertai Bahan Ajar dari Internet di Kelas X AHP SMK Negeri 2 Lubuk Basung .....	274
<b>HASFIANORA</b> Pembelajaran Biologi di Kelas X SMK 1 Koto Baru Kabupaten Dharmasraya .....	283
<b>HEFFI ALBERIDA</b> Implementasi Pendekatan Saintifik dalam Pembelajaran IPA melalui Problem Solving .....	289
<b>HELENDRA</b> Keunggulan dan Kelemahan Pembedahan Virtual (Virtual Dissection) Sebagai Alternatif Pengganti Pembedahan Hewan Asli (Physical Dissection) dalam Pembelajaran Biologi .....	296
<b>MIMIN MARDHIAH ZURAL, YUNI AHDA, ZULYUSRI</b> Pengembangan Multimedia Pembelajaran Interaktif Berorientasi Metode <i>Drill</i> pada Materi Pola-pola Hereditas .....	305

<b>MUHAMMAD DARWIS</b> Penerapan Strategi Pembelajaran Peningkatan Kemampuan Berpikir (SPPKB) Dalam Meningkatkan Kreativitas Belajar Biologi Siswa di SMA Muhammadiyah 11 Padangsidempuan .....	314
<b>SALVINA, LUFRI, ZULYUSRI</b> Penggunaan Pendekatan Kontekstual Berbasis Lesson Study pada Pembelajaran Biologi untuk Meningkatkan Aktivitas Siswa di Kelas VIII.3 MTsN Lubuk Buaya Padang .....	326
<b>ZULYUSRI, SUDIRMAN, MUTIA RAHMI</b> Pengembangan <i>Booklet</i> tentang Materi Pokok Sistem Ekskresi untuk Siswa Kelas XI Sekolah Menengah Atas .....	332
<b>ANIZAM ZEIN, AZWIR ANHAR, ELI MARNI</b> Pengaruh Pupuk Bokhasi Jerami Lamtoro terhadap Pertumbuhan dan Mutu Wortel ( <i>Duacus carotta</i> L.) .....	339
<b>BUDI UNTARI, SYAFRIYANI</b> Ekstrak Daun Gelam Putih ( <i>Melaleuca leucadendron</i> ) sebagai Bioinsektisida terhadap Lalat Rumah ( <i>Musca domestica</i> L.) .....	345
<b>DES M., NURSYAHRA, DEVIFEBRIANI</b> Komposisi Alga Epilitik di Batang Sumpur Kecamatan Sumpur Kudus Kabupaten Sijunjung .....	350
<b>DEZI HANDAYANI</b> Respon Tanaman Jagung terhadap Inokulasi Cendawan Pelarut Fosfat .....	356
<b>RAHMADHANI FITRI</b> Studi Morfologi Organ Vegetatif <i>Ageratum conyzoides</i> Linn. ....	362
<b>RAMADHAN SUMARMIN, RINA WIDIANA</b> Uji Ekstrak Sambiloto ( <i>Andrographis paniculata</i> Nees.) terhadap Kualitas Spermatozoa Mencit ( <i>Mus musculus</i> L. Swiss Webster) .....	367
<b>VAUZIA</b> Regenerasi Tumbuhan Pasca Kebakaran Hutan .....	372
<b>YUNI AHDA</b> Potensi <i>Mesenchymal Stem Cell</i> Sebagai Terapi .....	379

## POTENSI MESENCHYMAL STEM CELL SEBAGAI TERAPI

Yuni Ahda

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Padang  
Email: ahdayuni@yahoo.com

### ABSTRACT

Mesenchymal stem cells are multipotent cells that are clinically explored as a new therapeutic to treat many diseases which is mediated by immune system. MSCs in the beginning are predicted as regenerative therapy for skeletal tissue repair, however recent studies show the MSCs abilities in regulating endogenous tissue and immune cells. Preclinical studies indicate that therapeutic effects of MSC transplantation are short-lived and dynamic. There is paracrine interaction between the MSC and the host cells. MSCs can be used as a model to predict the pharmacokinetics of therapeutic activity in the treatment.

**Kata kunci:** *mesenchymal stem cell*, immunotherapy, clinical trials, paracrine.

### I. PENDAHULUAN

Stem cell adalah sel-sel bakal yang terdapat dalam berbagai jaringan tubuh yang dapat berkembang menjadi bermacam-macam jenis sel selama awal kehidupan dan pertumbuhan. Stem cell juga berfungsi sebagai sistem perbaikan internal, mampu membelah secara tidak terbatas untuk melengkapi sel-sel yang lain selama hidup seseorang. Stem cell dapat dibedakan dari bermacam-macam sel yang lain berdasarkan dua karakteristik yang dimilikinya. Pertama, stem cell adalah sel-sel yang belum terspesialisasi, mampu memperbaharui diri sendiri melalui proses pembelahan sel, walaupun kadang-kadang setelah masa tidak aktif yang lama. Kedua, di bawah kondisi fisiologi atau percobaan tertentu, stem cell dapat diinduksi menjadi sel-sel pada jaringan atau organ tertentu dengan fungsi tertentu. Pada beberapa organ seperti usus dan tulang belakang, stem cell membelah secara berkala untuk memperbaiki dan menggantikan jaringan yang rusak atau tua. Namun, pada organ-organ lain seperti pankreas dan jantung, stem cell hanya membelah pada kondisi-kondisi tertentu.

Ada dua macam stem cell, yaitu *embryonic stem cell* dan *adult stem cell*. Stem cell pertama kali mampu dikembangkan para peneliti pada tahun 1981, berasal dari embrio awal tikus. Kesuksesan ini menginspirasi

peneliti untuk mengembangkan metoda stem cell dari embrio manusia. Pada tahun 1998 para peneliti berhasil membiakkan embrionik stem cell manusia di laboratorium. Pada tahun 2006 para peneliti kembali membuat terobosan dengan mengidentifikasi kondisi-kondisi yang memungkinkan beberapa sel dewasa (*adult*) tertentu untuk diprogram secara genetik menjadi seperti stem cell. Sel ini disebut *induced pluripotent stem cell* (iPSCs). *Adult stem cell* biasanya hanya mampu menghasilkan tipe-tipe sel dimana mereka terdapat. Sebagai contoh stem cell pembentuk darah di sumsum tulang, secara normal hanya berkembang menjadi bermacam-macam jenis sel darah.

*Adult stem cell* adalah sel-sel yang tidak berdiferensiasi yang ditemukan di antara sel-sel terdiferensiasi dalam jaringan atau organ. *Adult stem cell* dapat memperbaharui diri sendiri dan dapat berdiferensiasi menjadi beberapa atau semua jenis sel utama pada jaringan atau organ tempat mereka berada. Fungsi utama dari *adult stem cell* pada organisme hidup adalah untuk memelihara dan memperbaiki jaringan di sekitarnya. *Adult stem cell* dapat ditemukan pada banyak organ dan jaringan, antara lain: otak, sumsum tulang, darah tepi, pembuluh darah, otot rangka, kulit, gigi, jantung, usus, hati, epitel ovarium dan testis. Umumnya *adult stem cell* ditemukan dalam jumlah yang sangat sedikit pada jaringan. Kemampuan proliferasi



dari *adult stem cell* pada kultur *in vitro* sangat rendah, sehingga memberikan tantangan yang besar bagi peneliti untuk “memproduksinya” dalam jumlah besar.

Salah satu jenis *adult stem cell* yang banyak diteliti saat ini untuk *replacement therapy* adalah *mesenchymal stem cell* (MSC). MSC terdapat pada banyak jenis jaringan. MSC yang berasal dari sumsum tulang yaitu *bone marrow stromal stem cell* dan *skeletal stem cell* merupakan MSC yang paling populer saat ini. MSC ini dapat berdiferensiasi menjadi bermacam-macam tipe sel, seperti sel tulang (osteoblast dan osteocytes), sel tulang rawan (chondrocytes), sel lemak (adipocytes), dan sel-sel stromal yang mendukung pembentukan darah. Karena kemampuan MSC sumsum tulang berdiferensiasi menjadi sel tulang dan sel tulang rawan, MSC ini pada mulanya diprediksi sebagai terapi regeneratif untuk regenerasi jaringan tulang. Namun hasil-hasil penelitian belakangan ini menunjukkan kemampuan MSC sumsum tulang untuk memodulasi jaringan endogen dan sel-sel imun. Di samping sumsum tulang, MSC juga ditemukan dalam bermacam-macam jaringan postnatal dan ekstraembrio. Tali pusat dan amnion manusia diketahui kaya dengan MSC, dengan jumlah yang sebanding dengan MSC sumsum tulang. Artikel ini ditulis bertujuan memberikan informasi tentang potensi *mesenchymal stem cell* sebagai *replacement therapy* untuk beberapa penyakit pada manusia.

## II. SEJARAH MESENCHYMAL STEM CELL SUMSUM TULANG

Keberadaan prekursor stroma sebagai cikal bakal sel-sel mesoderm di sumsum tulang sudah dibahas sejak abad ke sembilan belas. Pada awal abad ke-20, Maxidow menjelaskan hubungan penting antara komponen darah yang baru dibentuk dan mesoderm selama embriogenesis. Maxidow adalah orang pertama yang menjelaskan peranan penting dari jaringan stroma sumsum dalam mendukung perkembangan dan pemeliharaan darah dan organ-organ hematopoietic (Parekkadan and Milwid, 2010). Transplantasi *in vivo* elemen

sumsum tulang pada 1960-an menunjukkan bahwa prekursor stroma terlibat langsung dalam pembentukan sel-sel jaringan tulang. Friedenstein *et al.* adalah orang pertama yang menunjukkan bahwa sel-sel stroma dapat diisolasi dari seluruh sumsum tulang melalui proses aspirasi. Transplantasi sel-sel sumsum stroma ini di bawah kapsul ginjal atau dalam rongga subkutan menyebabkan terjadinya pembentukan sumsum ektopik yang sangat banyak. Pada akhir 1980-an, Maureen Owen dan Arnold Caplan mengembangkan penelitian awal Friedenstein dan menduga adanya sel induk dewasa yang bertanggung jawab atas mesengensis (Owen, 1988; Caplan, 1991). Setelah penemuan metoda untuk isolasi dan kultur MSC, penelitian mengenai potensi MSC sebagai terapi berkembang pesat. Hanya beberapa tahun setelah MSC teridentifikasi, percobaan kepada manusia dilaksanakan untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran terapi MSC. Pada awalnya MSC autologous dimanfaatkan untuk membantu pemulihan hematopoiesis setelah transplantasi sumsum tulang pada penderita kanker. Secara berbarengan, berikutnya para peneliti melakukan sejumlah penelitian yang melihat kemungkinan potensi terapi MSC allogeneic untuk mengobati penyakit pertumbuhan tulang yang tidak sempurna pada anak-anak (Horwitz *et al.*, 1999), sindrom Hurler dan metachromatic leukodystrophy (Horwitz *et al.*, 2002; Koc *et al.*, 2002).

Setelah banyak penelitian yang difokuskan pada pemanfaatan MSC untuk terapi jaringan tulang dan hematopoietic, dewasa ini transplantasi MSC dilakukan pada berbagai macam penyakit. Hal ini dilakukan berdasarkan penemuan baru bahwa MSC dapat meningkatkan perbaikan endogen dan mengurangi disfungsi imun. Osiris, salah satu perusahaan di Amerika yang didirikan tahun 1991 telah melaksanakan uji klinik untuk menggali pemanfaatan MSC pada manusia. MSC diberikan secara sistemik untuk mengobati beberapa penyakit seperti steroid-refractive graft-versus-host disease (GvHD), Crohn's disease, DM tipe I, infark miokard

dan penyakit kerusakan paru-paru kronik. Hasil penelitian pada fase II menunjukkan keberagaman di antara penyakit, ada yang berhasil dan ada yang tidak. Hasil ini menunjukkan belum lengkapnya pemahaman peneliti terhadap mekanisme kerja dari MSC. Banyak percobaan klinik yang megandalkan penyuntikan MSC secara sistemik dan berasumsi bahwa jumlah MSC di dalam tubuh dan ketersediaan dalam jangka waktu lama akan mendukung secara langsung penggantian jaringan yang rusak atau berinteraksi dengan jaringan sekitar untuk merangsang perbaikan endogen. Namun, dewasa ini menjadi suatu perdebatan yang hangat di antara peneliti mengenai penting atau tidaknya proses proliferasi dan diferensiasi dari MSC ketika berada di dalam tubuh. Banyak penelitian akhir-akhir ini yang menunjukkan bahwa mekanisme kerja utama dalam proses terapi dilakukan oleh signal parakrin, dan beberapa penelitian telah membuktikan bahwa penyuntikan molekul-molekul yang disekresikan oleh MSC dapat memberikan hasil terapi yang lebih baik dibanding transplantasi sel utuh ke pasien.

### III. APLIKASI PREKLINIS DAN KLINIS DARI TERAPI MESENCHYMAL STEM CELL SUMSUM TULANG

#### 3.1. *Mesenchymal Stem Cell* untuk Pengobatan Berkelanjutan dan Penyakit Inflamasi

Walaupun mekanisme kerja utamanya belum diketahui, hasil penelitian menunjukkan MSC dapat berperan dalam proses repair endogen. MSC dapat melindungi sel dari luka dan secara langsung merangsang perbaikan jaringan (Ortiz *et al.*, 2003; Rojas *et al.*, 2005). Penelitian pada hewan yang mengalami kegagalan ginjal akut menunjukkan MSC dapat mencegah apoptosis dan merangsang proliferasi sel-sel epitel renal-tubule (Togel *et al.*, 2005; Togel *et al.*, 2007). Hasil penelitian lain pada pasien penderita infark miokardium menunjukkan MSC dapat mereduksi pembentukan scar (Shake *et al.*, 2002; Amado *et al.*, 2005; Miyahara *et al.*, 2006). Hasil penelitian lain menunjukkan MSC dapat melindungi sel B dari serangan autoimun pada

penderita DM tipe I. Ketika diberikan setelah kemunculan penyakit, MSC dapat merangsang perbaikan regulasi gula sementara, yang berarti berfungsi dalam proteksi dan perbaikan jaringan islet yang rusak (Fiorina *et al.*, 2003). Disamping berperan dalam merangsang perbaikan jaringan secara langsung, MSC juga berfungsi mengatur sistem imun dan mengurangi jaringan yang rusak yang disebabkan oleh peradangan yang terlalu banyak. Indikasi awal dari kemampuan MSC dalam aspek immunomodulatory pertama kali terlihat dalam penelitian transplantasi MSC pada hewan dan manusia. Secara tidak terduga MSC menunjukkan kemampuan yang tidak biasa dalam mengelakkan sistem imun. Percobaan klinis awal menunjukkan bahwa MSC autologous dan allogeneic dapat ditransplantasikan tanpa penolakan sistem imun. Penelitian preklinis lanjutan juga menunjukkan hasil yang sama, dimana MSC manusia dapat bertahan pada banyak jaringan kambing prenatal dan kambing dewasa tanpa ada reaksi penolakan (Liechty *et al.*, 2000). Injeksi MSC pada babon dapat memperpanjang masa hidup kulit yang ditransplantasikan dan menekan proliferasi sel T dalam jumlah yang tergantung dosis (Bartholomew *et al.*, 2002). MSC yang diinjeksikan juga terbukti dapat menekan respon imun pada tikus (Djouad *et al.*, 2003). Kemampuan immunosupresif MSC pertama kali dicoba secara klinis untuk *treatment* seorang anak laki-laki usia 8 tahun yang menderita GvHD akut yang sangat rentan terhadap immunosupresi steroid (Le Blanc *et al.*, 2004). Pasien sukses diobati dengan transplantasi MSC. Dalam beberapa tahun terakhir, immunosupresi diketahui merupakan proses yang aktif, dan mekanisme yang mendasari pengaturan sistem imun oleh MSC bekerja pada level yang berbeda-beda dari sistem imun bawaan dan adaptif.

#### 3.2 Pengaturan Ulang Interaksi antara *Mesenchymal Stem Cell* dan Sistem Imun Bawaan dan Adaptif

Banyak penelitian menunjukkan bahwa MSC dapat merangsang perubahan respon imun

TH1 (seluler) menjadi respon imun TH2 (humoral). Penelitian *in vitro* telah dilakukan untuk menunjukkan pengaruh MSC pada setiap populasi dari sel-sel imun yang membantu perubahan tersebut pada level sel dan molekul. Dengan mengacu pada imunitas adaptif, mayoritas dari penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa MSC dapat menghambat proliferasi sel T CD3+ dan CD4+ dan sekresi limfokin TH1 (seperti IL-2 dan IFN- $\gamma$ ) secara langsung. Penelitian-penelitian ini telah menginduksi aktivasi sel T dengan berbagai metoda antara lain: reaksi campuran limfosit (MLRs), mitogen, dan reseptor sel T (TCR). Beberapa penelitian juga telah menunjukkan pengaruh supresif langsung dari MSC terhadap sel T CD8+ sitotoksik. MSC mencegah proses pelisisan sel target oleh sel T CD8+ alloantigen spesifik (Rasmusson *et al.*, 2007). Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa MSC dapat menekan proliferasi sel B, namun pengaruhnya secara *in vivo* masih belum jelas (Augello *et al.*, 2005; Corcione *et al.*, 2006). Sebaliknya, ada juga penelitian yang menunjukkan hasil yang berlawanan, dimana MSC dapat menstimulasi sekresi antibodi dan menginduksi diferensiasi poliklonal dan ekspansi sel B manusia sehat (Traggiai *et al.*, 2008; Rasmusson *et al.*, 2007), sejalan dengan peran pendukung dari sel-sel stroma dalam limfopoiesis B.

Pergantian dari respon imun seluler menjadi humoral yang dipicu oleh transplantasi MSC, berkemungkinan melibatkan diferensiasi sel-sel imun bawaan menjadi fenotip anti inflamasi. Dalam lingkungan jaringan yang mengalami inflamasi, MSC mampu mempengaruhi banyak aspek dari respon sitotoksik ke luka dan penyakit (Uccelli *et al.*, 2008). MSC dapat menurunkan respon sitotoksik alami dari netrofil dengan cara membasahi saluran respirasi dan menghambat apoptosis spontan secara *in vitro* melalui sekresi IL-6 (Raffaghello *et al.*, 2008). MSC juga memiliki kemampuan menekan proliferasi sel *natural killer* (NK) (Spaggiari *et al.*, 2008; Sotiropoulou *et al.*, 2006; Poggi *et al.*, 2005) dan mengurangi aktivitas sitotoksiknya dengan

mengurangi ekspresi NKp30 dan NKG2D (reseptor permukaan yang terlibat dalam aktivasi sel NK) (Spaggiari *et al.*, 2006). MSC juga dapat kembali pada makrofag untuk mengadopsi fenotip anti inflamasi dalam konteks sepsis dengan mensekresikan prostaglandin E2 dan menyampaikan sinyal yang tergantung dengan adanya kontak untuk merangsang sekresi IL-10 (Nemeth *et al.*, 2008).

Sel-sel dendritik berperan sebagai penghubung utama antara imunitas bawaan dan adaptif karena kemampuannya menghadirkan antigen ke limfosit dengan sangat efisien. Bila dikultur bersama-sama dengan MSC, monosit gagal berdiferensiasi menjadi sel-sel dendritik bila dikultur dalam kondisi pertumbuhan yang berasal dari garis keturunan yang spesifik (Beyth *et al.*, 2005; Jiang *et al.*, 2005). MSC menghambat maturasi sel-sel dendritik untuk membentuk antigen-antigen tertentu dan kostimulasi ke sel T melalui CD1a, CD40, CD80, CD86 dan HLA-DR (Beyth *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2004). Setelah dikultur bersama dengan MSC, sel-sel dendritik tidak efektif mengaktivasi limfosit dengan menekan ekspresi TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  dan merangsang IL-10 dalam CD4+ sel-sel dendritik. Interaksi ini ditemukan bergantung pada enzim  $\gamma$ -secretase, menunjukkan peranan lintasan Notch dalam interaksi sel-sel dendritik dan MSC. MSC dapat mengendalikan sel-sel dendritik menjadi fenotip supresor yang selanjutnya dapat menurunkan imunitas yang diperantarai oleh sel T.

#### IV. POTENSI DIFERENSIASI MESENCHYMAL STEM CELL DARI AMNION DAN TALI PUSAT MANUSIA

MSC amnion dan tali pusat dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel yang menjadi ciri khas MSC (seperti osteogenic, chondrogenic, adipogenic) dan berdiferensiasi menjadi sel-sel pembentuk tiga lapisan germinal yaitu ektoderm (syaraf, ganglion), mesoderm (otot tulang, endothelial, cardiomyocytic) dan endoderm (pankreas,

hepar). Di samping potensi diferensiasinya yang besar, MSC juga menunjukkan memiliki perangkat-perangkat immunomodulatory, artinya mereka dapat menghambat mekanisme serangan imunologi dan dapat menekan beberapa fungsi sel-sel imunokompeten.

Implantasi MSC amnion manusia ke hewan telah berhasil dilakukan dan terjadi perkembangan pada berbagai jaringan dan organ. MSC amnion manusia dapat hidup selama dua bulan dalam jantung tikus yang mengalami infark miokardium. Hal ini menunjukkan rendahnya imunogenisitas MSC (Zhao *et al.*, 2005). Tsuji *et al.* (2010) menemukan MSC amnion berdiferensiasi menjadi cardiomiogenik yang mampu bertahan hidup lebih dari empat minggu setelah implantasi menjadi infark miokardium pada tikus-tikus yang tidak bersifat immunosupresi. Penelitian lain yang melakukan implantasi MSC amnion ke rongga subfacial dari otot abdominal pada tikus-tikus dan injeksi intravena atau intraperitoneal ke babi baru lahir tidak menyebabkan penolakan dari transplan selama periode observasi 35 hari dan 61 hari (Wei *et al.*, 2009; Bailo *et al.*, 2004).

Implantasi MSC plasenta babi ke otak tikus menghasilkan perlekatan dan proliferasi sel-sel untuk jangka waktu 8 minggu tanpa penolakan imun atau pembentukan teratoma (Weiss *et al.*, 2003). Lebih jauh, ketika MSC plasenta ditransplantasikan ke tikus dengan penyakit Parkinson, sel tidak menginduksi pembentukan tumor otak atau penolakan imun. Berbagai macam penelitian *in vitro* telah dilakukannya untuk menentukan potensi immunomodulatory dan mekanisme yang mendasarinya, namun masih banyak hal yang belum dimengerti para ahli. Satu hal yang masih dalam diskusi para ahli adalah apakah efek regulator dari MSC tergantung pada kontak sel atau diperantarai oleh faktor-faktor terlarut. Beberapa kelompok penelitian telah menggunakan kultur *in vitro* untuk menganalisa efek inhibitor MSC amnion dan MSC plasenta pada proliferasi sel mononuklear darah tepi (PBMC) atau sel-sel imunokompeten yang distimulasi dengan reaksi campuran limfosit

atau mitogen (seperti fitohemaglutinin). Hasil yang ditemukan adalah terjadinya proliferasi PBMC oleh MSC amnion dan MSC plasenta yang tergantung kontak, dosis dan faktor yang memperantarainya. Menariknya, kriopreservasi dari MSC amnion menurunkan potensi immunomodulatori secara signifikan. Mengacu pada faktor-faktor terlarut, beberapa kelompok peneliti telah melaporkan bahwa MSC reguler atau yang tergantung stimulasi mensekresikan bermacam-macam mediator, antara lain prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), dan nitric oxide (NO). Mediator-mediator ini diperkirakan berperan penting dalam mengatur sistem imun. Chen *et al.* menggunakan kultur PBMC dan MSC tali pusat untuk menunjukkan bahwa immunosupresi terutama, diperantarai melalui mekanisme yang tergantung PGE<sub>2</sub> karena produksi PGE<sub>2</sub> meningkat setelah dikultur dan penghambatan biosintesis PGE<sub>2</sub> menyebabkan hilangnya pengaruh immunosupresif (Chen *et al.*, 2010). Penelitian Cutler *et al.* menunjukkan bahwa monosit adalah perantara kunci dalam menekan proliferasi sel T dalam kultur yang ditambahkan MSC tali pusat karena fungsi dan kemampuan allostimulasi monosit berkurang, yang sebagiannya diperantarai oleh PGE<sub>2</sub> yang dihasilkan oleh MSC tali pusat (Cutler *et al.*, 2010).

Kang *et al.* mengkonfirmasi efek inhibisi oleh MSC amnion pada PBMC yang distimulasi dengan mitogen (Kang *et al.*, 2012). IFN gamma dan IL-17 yang dihasilkan oleh PBMC terlihat menurun, sedangkan interleukin 10 meningkat. MSC amnion juga meningkatkan level sekresi TGF- $\beta$ , HGF, PGE<sub>2</sub> dan IDO. Pemberian perlakuan awal MSC amnion dengan IFN $\gamma$  terlihat meningkatkan pengaruh anti proliferasinya terhadap sel T dan PBMC, sedangkan CD105 dan densitas permukaan dari CD90 menurun (Kronsteiner *et al.*, 2011). Kultur bersama antara PBMC dan MSC amnion yang diberi IFN $\gamma$  menunjukkan penurunan aktivitas chemokines, cytokines, sFAS-L dan CD40L, sedangkan aktivitas IL-11, IL-6, IL-8 dan LIF meningkat. Hasil yang hampir sama juga didapat ketika

menganalisis hasil sekresi sel T yang dikultur bersama dengan MSC amnion, dimana terjadi penurunan produk sekresi (kecuali MCP-1 dan IP-10 yang terdeteksi meningkat).

Di samping sel T, MSC juga mempengaruhi beberapa sel imun yang lain. Che *et al.* menunjukkan kemampuan MSC tali pusat dalam menekan proliferasi, diferensiasi dan sekresi imunoglobulin sel-sel B secara *in vitro* (Che *et al.*, 2012). MSC amnion juga terlihat menekan diferensiasi dan maturasi monosit menjadi sel-sel dendritik, mengistirahatkan sel pada fase G0 dari siklus sel. Keberadaan MSC amnion dalam kultur monosit dapat menghambat produksi sitokin inflamasi seperti TNF $\alpha$ , CXCL10, CXCL9 dan CCL5 (Magatti *et al.*, 2009). Bila ditarik sebuah kesimpulan, pengaruh-pengaruh ini terjadi akibat hilangnya kemampuan sel-sel dendritik untuk mengaktifkan sel-sel T.

#### V. POTENSI EFEK SAMPING DARI TERAPI MESENCHYMAL STEM CELL

Transplantasi MSC telah dinyatakan aman oleh U.S Food and Drug Administration (FDA). Percobaan klinis yang telah dilakukan selama lebih dari 10 tahun menunjukkan tidak terdapat hal-hal yang merugikan yang disebabkan oleh transplantasi MSC. Namun, penelitian terakhir menunjukkan potensi resiko jangka panjang dari terapi MSC yang tidak dapat teramati dalam jangka waktu pendek. Potensi efek samping tersebut antara lain maldiferensiasi, immunosupresi dan memicu pembentukan tumor.

MSC adalah sel-sel multipoten dan dapat berdiferensiasi secara ektopik setelah transplantasi untuk tujuan terapi. Hasil penelitian pada tikus menunjukkan, pemberian MSC dengan tujuan terapi glomerulonephritis akut telah menyebabkan penumpukan yang tidak normal dari sel-sel MSC pada tubulus renalis dan maldiferensiasi menjadi sel-sel adiposa yang menghalangi ginjal untuk berfungsi secara normal sehingga menyebabkan penyakit ginjal kronik (Kunter *et al.*, 2007). Ketika diberikan ke mencit, MSC juga dapat membentuk microemboli dan selanjutnya

membentuk lesi pada paru-paru menyerupai osteosarcoma (Aguilar *et al.*, 2007). Namun fenomena ini hanya terlihat pada immunocompromised tikus dan tidak terlalu beresiko pada immunocompetent dari host. Observasi yang sama juga dilakukan pada tikus dengan penyakit DM tipe-1 yang tidak obesitas (Fiorina *et al.*, 2003). MSC membentuk jaringan lunak dan tumor visceral selama pemberian MSC. Penelitian ini menunjukkan adanya resiko transplantasi MSC pada immunocompromised pasien.

Potensi komplikasi dari transplantasi MSC yang lain adalah yang terkait dengan komponen-komponen immunosupresi dari MSC dan kehilangan immunosurveillance terhadap patogen asing dan patogen host. Setelah perlakuan MSC pada 9 pasien yang menderita GvBD, tiga diantaranya mengalami infeksi virus (Sundin *et al.*, 2006). Walaupun pasien-pasien tersebut mengalami peningkatan resiko terhadap perkembangan infeksi-infeksi melalui penyakitnya sendiri, perhatian lebih ditujukan kepada kejadian immunosupresi oleh MSC yang dapat menyebabkan penurunan immunosurveillance terhadap virus. Penemuan-penemuan efek samping MSC juga didukung oleh observasi secara *in vitro* bahwa proliferasi limfosit oleh virus herpes ditekan oleh MSC.

Efek samping terapi MSC yang lain adalah kanker. Secara teoriitis, MSC dapat berkembang menjadi tumor melalui transformasi langsung, metabolisme agent-agent chemoterapi, dan/atau supresi respon imun antitumor. MSC berpotensi untuk bertransformasi menjadi sarkoma bila sinyal Wnt ditekan (Matushansky *et al.*, 2007). Sel-sel mesenchym berperan mengatur respon leukemia limfoblastik akut terhadap terapi asparaginase oleh metabolisme obat melalui ekspresi asparaginase synthetase yang tinggi (Iwamoto *et al.*, 2007; Williams, 2007). Sel-sel stroma sumsum tulang, sangat kaya dengan MSC, merangsang kelangsungan hidup malignansi sel B dengan menginduksi sinyal hedgehog (Dierks *et al.*, 2007). Pasien-pasien dengan peningkatan resiko terhadap malignansi atau infeksi tidak cocok untuk terapi MSC.

MSC juga berasosiasi dengan tumor dan merangsang pertumbuhan tumor bila diberikan secara teratur ke hewan yang memiliki tumor. Namun belum jelas apakah MSC meningkatkan pertumbuhan tumor dengan cara immunomodulatory, tropic atau efek-efek lain. Karnoub *et al.* menunjukkan bahwa MSC dalam stroma tumor merangsang metastasis tumor payudara melalui sekresi chemokine CCL5 secara de novo dalam MSC. Hasil penelitian lain juga menunjukkan MSC dapat berdiferensiasi menjadi fibroblast yang berasosiasi dengan tumor yang menyediakan dukungan stroma untuk pertumbuhan tumor. Menariknya, beberapa peneliti menggunakan perangkat-perangkat tumor MSC untuk terapi dengan merekayasa secara genetik sel-sel dengan obat-obat sitolitik untuk membunuh jaringan tumor secara selektif. MSC yang secara genetik direkayasa untuk mengekspresikan TRAIL (ligand untuk reseptor kematian pada permukaan sel-sel tumor), dapat menekan pertumbuhan tumor di antara tumor-tumor subkutan, tumor metastasis paru-paru, dan tumor glioblastoma yang sangat malignant pada mencit. MSC yang direkayasa untuk mengirimkan IFN- $\beta$ , mampu bermigrasi ke otak sehingga dapat memperpanjang masa hidup mencit yang menderita gliomas. Dengan memanfaatkan perangkat MSC, terbuka suatu kesempatan untuk menggunakan MSC sebagai alat pengirim obat dalam konteks kanker.

## VI. PENUTUP

Pengembangan terapi baru yang dapat mengobati berbagai penyakit sangat penting artinya bagi pasien. Transplantasi MSC merupakan sebuah pendekatan yang berpotensi mengobati berbagai penyakit dengan kombinasi perlakuan yang bermacam-macam. Penggunaan MSC secara terus menerus untuk pengobatan akan dapat meningkatkan pemahaman kita terhadap peran sel-sel ini selama sehat dan sakit secara in vivo. Usaha keras dari para peneliti, dokter dan industri sangat diperlukan untuk merealisasikan MSC sebagai terapi.

Optimisme terhadap terapi MSC mungkin tidak akan tercapai sampai mekanisme

kerja utama dari pemberian MSC secara intravena diketahui. Pendekatan yang dilakukan sekarang adalah berdasarkan jumlah MSC yang digunakan, tetapi parameter ini saja belum dapat menggambarkan aktivitas yang sebenarnya dari kompleksitas terapi ini. Pada mulanya diperkirakan aktivitas terapi dari MSC setelah sampai di organ sasaran adalah membentuk massa dan berdiferensiasi. Namun, bukti-bukti menunjukkan bahwa MSC dapat memberikan aktivitas sendiri dari fungsi-fungsi ini. Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian MSC secara sistematis gagal membentuk massa pada banyak jaringan dan sel-sel yang sudah membentuk massa juga kadang-kadang ditolak oleh sistem imun, sehingga menyulitkan untuk perlakuan berikutnya karena sudah dikenali oleh sistem imun. Bukti baru ini menimbulkan suatu dugaan bahwa aktivitas dari setiap formula MSC memiliki waktu paruhnya masing-masing. Waktu paruh tersebut harus dipertimbangkan dalam pemberian dosis baru dari terapi MSC yang dilakukan.

Bila ditumbuhkan secara in vitro dan ketika dipakai sebagai terapi, MSC dipercayai merupakan partikel yang lambat. Namun kenyataannya di dalam tubuh, MSC sumsum tulang secara aktif berpartisipasi dalam memelihara hematopoiesis dan mempengaruhi perkembangan sel-sel dalam sistem imun. MSC dapat berdiferensiasi menjadi turunan sel-sel stromal yang menyediakan elemen-elemen struktural dan selular yang dibutuhkan untuk mendukung hematopoiesis. MSC membentengi kimia lingkungan sumsum tulang dengan mensekresikan bermacam-macam imunoregulator dan faktor-faktor tropik yang berkontribusi terhadap kesuksesan perkembangan sel-sel darah. MSC berasosiasi kuat dengan mekanisme homeostatik yang mengatur aktivitas lingkungan mikro sumsum tulang. Konsekuensinya, MSC secara alami dilengkapi untuk berinteraksi dengan sistem imun dan mempengaruhinya dengan mekanisme yang sesuai dengan asal MSC. Target jaringan alami dari terapi MSC memang adalah sistem hematopoietik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar S, Nye E, Chan J, Loebinger M, Spencer-Dene B, *et al.*, (2007), Murine but not human mesenchymal stem cells generate osteosarcoma-like lesions in the lung. *Stem Cells.*, volume 25, pp. 1586–94.
- Amado L, Saliaris A, Schuleri K, St John M, Xie J, *et al.* (2005), Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.*, Volume 102, pp. 11474–79.
- Augello A, Tasso R, Negrini S, Amateis A, Indiveri F, *et al.*, (2005), Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol.*, Volume 35(5) pp. 1482–90.
- Bailo M., Soncini M., Vertua E., Signoroni P.B., Sanzone S., Lombardi G., Arienti D., Calamani F., Zatti D., Paul P., *et al.*, (2004), Engraftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation.*, volume 78, pp. 1439–1448.
- Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, *et al.*, (2002), Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.*, Volume 30, pp. 42–48.
- Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, Liebergall M, Gazit Z, *et al.*, (2005), Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood.*, volume 105, pp. 2214–19.
- Caplan A., (1991), Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.*, Volume 9, pp. 641–50.
- Chen K., Wang D., Du W.T., Han Z.B., Ren H., Chi Y., Yang S.G., Zhu D., Bayard F., Han Z.C., (2010), Human umbilical cord mesenchymal stem cells huc-mscs exert immunosuppressive activities through a pge2-dependent mechanism. *Clin. Immunol.*, volume 135, pp.448–458. doi: 10.1016/j.clim.2010.01.015.
- Che N., Li X., Zhou S., Liu R., Shi D., Lu L., Sun L., (2012), Umbilical cord mesenchymal stem cells suppress b-cell proliferation and differentiation. *Cell Immunol.*, volume 274, pp.46–53. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.02.004.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, *et al.*, (2006), Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.*, Volume 107, pp. 367–72.
- Cutler A.J., Limbani V., Girdlestone J., Navarrete C.V., (2010), Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells modulate monocyte function to suppress t cell proliferation. *J. Immunol.*, volume 185, pp.6617–6623. doi: 10.4049/jimmunol.1002239.
- Dierks C, Grbic J, Zirlik K, Beigi R, Englund NP, *et al.*, (2007) Essential role of stromally induced hedgehog signaling in B-cell malignancies. *Nat Med*, volume 13, pp. 944–51.
- Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, *et al.* (2003), Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood.*, Volume 102, pp. 3837–44.
- Fiorina P, Jurewicz M, Augello A, Vergani A, Dada S, *et al.*, (2009), Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J Immunol.* Volume 183, pp. 993–1004.
- Horwitz E, Prockop D, Fitzpatrick L, Koo W, Gordon P, *et al.*, (1999), Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med.*, Volume 5, pp 309–13.
- Horwitz E, Gordon P, Koo W, Marx J, Neel M, *et al.*, (2002), Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci USA.*, Volume 99 pp. 8932–37.
- Iwamoto S, Mihara K, Downing JR, Pui CH, Campana D., (2007) Mesenchymal cells regulate the response of acute lymphoblastic leukemia cells to asparaginase. *J Clin Invest.* volume 117, pp. 1049–57.
- Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, *et al.*, (2005), Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood.*, volume 105, pp. 4120–26
- Kang J.W., Koo H.C., Hwang S.Y., Kang S.K., Ra J.C., Lee M.H., Park Y.H., (2012), Immunomodulatory effects of human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells. *J. Vet. Sci.*, volume 13, pp. 23–31. doi: 10.4142/jvs.2012.13.1.23.
- Koc O, Day J, Nieder M, Gerson S, Lazarus H, Krivit W., (2002), Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and

- Hurler syndrome (MPS-IH) Bone Marrow Transplant, Volume 30 pp. 215–222.
- Kronsteiner B., Wolbank S., Peterbauer A., Hackl C., Redl H., van G.M., Gabriel C., (2011), Human mesenchymal stem cells from adipose tissue and amnion influence t-cells depending on stimulation method and presence of other immune cells. *Stem Cells Dev.*, volume 20, pp. 2115–2126. doi: 10.1089/scd.2011.0031.
- Kunter U, Rong S, Boor P, Eitner F, Muller-Newen G, *et al.*, (2007), Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J Am Soc Nephrol.*, volume 18, pp 1754–64.
- Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, *et al.*, (2004), Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third-party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.*, Volume 363, pp. 1439–41.
- Liechty K, MacKenzie T, Shaaban A, Radu A, Moseley A, *et al.*, (2000), Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med.*, Volume 6, pp. 1282–86.
- Magatti M., De M.S., Vertua E., Nassauto C., Albertini A., Wengler G.S., Parolini O., (2009), Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes. *Cell Transplant.*, volume 18, pp. 899–914. doi: 10.3727/096368909X471314.
- Matushansky I, Hernando E, Socci ND, Mills JE, Matos TA, *et al.*, (2007), Derivation of sarcomas from mesenchymal stem cells via inactivation of the Wnt pathway. *J Clin Invest.*, volume 117, pp.3248–57.
- Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, *et al.* (2006), Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med.* Volume 12, pp. 459–65.
- Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen P, Mayer B, Parmelee A, *et al.*, (2008), Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E2-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med.*, volume 15, pp. 42–49
- Ortiz L, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, *et al.*, (2003), Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA.*, Volume 100, pp. 8407–11.
- Owen, M., (1988), Marrow stromal stem cells. *J Cell Sci Suppl.*, Volume 10, pp. 63–76.
- Parekkadan, B. and Milwid J.M., (2010), Mesenchymal Stem Cells as Therapeutics, *Annu Rev Biomed Eng.* Volume 12, pp. 87–117.
- Poggi A, Prevosto C, Massaro A, Negrini S, Urbani S, *et al.*, (2005), Interaction between human NK cells and bone marrow stromal cells induces NK cell triggering: role of Nkp30 and NKG2D receptors. *J Immunol.*, volume 175, pp. 6352–60.
- Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F., (2008), Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells.*, volume 26, 151–62.
- Rasmusson I, Uhlin M, Le Blanc K, Levitsky V., (2007), Mesenchymal stem cells fail to trigger effector functions of cytotoxic T lymphocytes. *J Leukoc Biol.*, Volume 82, pp. 887–93
- Rasmusson I, Le Blanc K, Sundberg B, Ringden O., (2007), Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scand J Immunol.*, Volume 65, pp. 336–43.
- Rojas M, Xu J, Woods C, Mora A, Spears W, *et al.*, (2005), Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, Volume 33, pp. 145–52.
- Shake J, Gruber P, Baumgartner W, Senechal G, Meyers J, *et al.*, (2002) Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg.*, Volume 73, pp. 1919–26.
- Sotiropoulou P, Perez S, Gritzapis A, Baxevanis C, Papamichail M., (2006), Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells.*, volume 24, pp. 74–85.
- Spaggiari G, Capobianco A, Becchetti S, Mingari M, Moretta L., (2006), Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood.*, volume 107, pp. 1484–90.
- Spaggiari G, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari M, Moretta L., (2008),



- Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood.*, volume 111, pp.1327–33.
- Sundin M, Örvell C, Rasmusson I, Sundberg B, Ringden O, Le Blanc K., (2006), Mesenchymal stem cells are susceptible to human herpesviruses, but viral DNA cannot be detected in the healthy seropositive individual. *Bone Marrow Transplant.*, volume 37, pp. 1051–59.
- The U.S. National Institutes of Health and the National Library of Medicine, Clinicaltrials.Gov identifier: Nct01291329. [(accessed on 22 August 2012),]. Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- The U.S. National Institutes of Health and the National Library of Medicine, Clinicaltrials.Gov: A database of clinical studies of human participants. [(accessed on 22 August 2012),]. Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C., (2005) Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation- independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.*, Volume 289, pp. F31–42.
- Togel F, Weiss K, Yang Y, Hu Z, Zhang P, Westenfelder C., (2007), Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.*, Volume 292, pp. F1626–35.
- Traggiai E, Volpi S, Schena F, Gattorno M, Ferlito F, et al., (2008), Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients. *Stem Cells.*, volume 26, pp. 562–69
- Tsuji H., Miyoshi S., Ikegami Y., Hida N., Asada H., Togashi I., Suzuki J., Satake M., Nakamizo H., Tanaka M., et al. Xenografted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells are immunologically tolerated and transdifferentiated into cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2010;106:1613–1623. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.205260.
- Tsuji H., Miyoshi S., Ikegami Y., Hida N., Asada H., Togashi I., Suzuki J., Satake M., Nakamizo H., Tanaka M., et al., (2010), Xenografted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells are immunologically tolerated and transdifferentiated into cardiomyocytes. *Circ. Res.*, volume 106, pp. 1613–1623. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.205260.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V.,(2008), Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.*, volume 8, pp. 726–36.
- Wei J.P., Nawata M., Wakitani S., Kametani K., Ota M., Toda A., Konishi I., Ebara S., Nikaido T., (2009), Human amniotic mesenchymal cells differentiate into chondrocytes. *Cloning Stem Cells.*, volume 11, pp. 19–26. doi: 10.1089/clo.2008.0027.
- Weiss M.L., Mitchell K.E., Hix J.E., Medicetty S., El-Zarkouny S.Z., Grieger D., Troyer D.L., (2003), Transplantation of porcine umbilical cord matrix cells into the rat brain. *Exp. Neurol.*, volume 182, pp. 288–299. doi: 10.1016/S0014-4886(03)00128-6.
- Williams DA., (2007), A new mechanism of leukemia drug resistance? *N Engl J Med.*, volume 357, pp 77–78.
- Zhang W, Ge W, Li C, You S, Liao L, et al., (2004), Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev.*, volume 13, pp. 263–71.
- Zhang Y.N., Lie P.C., Wei X., (2009), Differentiation of mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord wharton's jelly into hepatocyte-like cells. *Cytherapy.*, volume 11, pp. 548–558. doi: 10.1080/14653240903051533.
- Zhao P., Ise H., Hongo M., Ota M., Konishi I., Nikaido T., (2005), Human amniotic mesenchymal cells have some characteristics of cardiomyocytes. *Transplantation.*, volume 79, pp.528–535. doi: 10.1097/01.TP.0000149503.92433.