

## Tinjauan Pustaka

## Terapi HuCB-MSCs pada Dermatitis Atopi: Kajian terhadap Imunologi dan Efektivitas

### *A Review: Effectivity and Immunology of HuCB-MSCs Therapy in Atopic Dermatitis*

Helmina Robiyatul Umami<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitas Muhammadiyah Surakarta

Diterima 21 Oktober 2022; direvisi 20 Oktober 2022; publikasi 25 Oktober 2022

## INFORMASI ARTIKEL

**Penulis Koresponding:**

Helmina Robiyatul Umami.

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Email: [helminaamy@gmail.com](mailto:helminaamy@gmail.com)

## ABSTRAK

Dermatitis atopi (DA) merupakan penyakit yang prevalensinya semakin meningkat. Mekanisme yang berhubungan erat dengan dermatitis atopi adalah mekanisme imunologi. Salah satu strategi terapi utama dermatitis atopi adalah untuk mengontrol sistem imun tubuh. Modalitas terapi terbaru yang masih diteliti hingga kini adalah terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) atau sel punca mesenkimal. MSCs yang berasal dari tali pusat atau *human umbilical cord blood-derived* (hUCB) telah diusulkan sebagai sumber potensial MSCs untuk terapi penyakit tulang. Tinjauan ini dimaksudkan untuk menjelaskan potensi terapi hUCB-MSCs yang efektif terhadap DA. Pada lesi kulit DA ditemukan infiltrasi sel Th2 dan sel dendritik yang menginduksi sitokin proinflamasi. MSCs diketahui memiliki kemampuan mengurangi Th2 sitokin dan menurunkan fungsi sel dendritik. Sejumlah studi percobaan terhadap tikus dan manusia yang diberikan terapi hUCB-MSCs menunjukkan adanya perbaikan pada keadaan histopatologi dan klinis dilihat dari skor EASI dan skor SCORAD. Dari tiga studi percobaan yang telah ada, ditemukan efektivitas terapi hUCB-MSCs sehingga ada potensi terapi hUCB-MSCs yang baik.

*Kata Kunci:* Dermatitis atopi, Sel punca mesenkimal, hUCB-MSCs.

## ABSTRACT

*Atopic dermatitis (AD) is a disease that is increasing in prevalence. Mechanisms that are closely related to atopic dermatitis are immunological mechanisms. One of the main therapeutic strategies for atopic dermatitis is to control the immune system. The newest therapeutic modality which is still being researched is Mesenchymal Stem Cells (MSCs) therapy. Human umbilical cord blood-derived (hUCB) MSCs have been proposed as a potential source of MSCs for the therapy of bone diseases. This literature review was intended to elucidate the therapeutic potential of hUCB-MSCs from their effectivity against AD. In AD skin lesions, an infiltration of Th2 cells and dendritic cells were found that induces proinflammatory cytokine. MSCs are known to have the ability to reduce Th2 cytokines and reduce the function of dendritic cells. A number of experimental studies on mice and humans treated with hUCB-MSCs showed an improvement in histopathological and clinical conditions seen from the EASI score and SCORAD score. From the three existing experimental studies, the therapeutic effectiveness of hUCB-MSCs was found so that there is good therapeutic potential for hUCB-MSCs.*

*Keywords:* Atopic dermatitis, Mesenchymal Stem Cells, hUCB-MSCs.

## PENDAHULUAN

Dermatitis Atopi (DA) atau *eczema* adalah peradangan kulit berupa dermatitis yang kronis residif, disertai rasa gatal, dan

mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantile) dan bagian fleksural ekstremitas (pada fase anak).<sup>(1)</sup> Kejadian DA pada anak-anak di negara bar-

at berkisar 5-20%. Di Eropa dan Amerika Serikat, data terbaru menunjukkan bahwa prevalensi DA di antara anak-anak adalah sekitar 20% dan, di antara orang dewasa, berkisar antara 7% sampai 14%, bervariasi antar negara.<sup>(2)</sup> Di Prancis, prevalensi DA baru-baru ini diperkirakan mencapai 4,6% pada populasi umum di atas usia 15 tahun. Insiden DA meningkat khususnya di negara-negara industri.<sup>(3)</sup>

Studi menemukan bahwa mekanisme patogenesis DA adalah mekanisme yang berhubungan erat dengan sistem imun tubuh. Sehingga terapi yang bisa dilakukan dalam DA adalah terapi yang dapat berefek pada sistem imunitas tubuh. Berdasarkan *European guidelines* terapi pada DA dewasa dan anak diberikan sesuai dengan derajat keparahan yaitu ringan, sedang dan berat. Terapi yang diberikan adalah terapi glukokortikosteroids topikal, antiseptik, terapi UV, terapi immunosupresan pada derajat berat, dan terapi dasar seperti edukasi, emolien, dan menghindari allergen.<sup>(4)</sup> Dari pedoman tersebut diketahui bahwa terapi yang saat ini dilakukan berupa terapi preventif dan terapi supresif terhadap sistem imun tubuh. Seperti diketahui, bahwa DA seringkali muncul secara residif dan gejala klinis yang muncul membuat beberapa penderita lelah untuk kembali lagi berobat, beberapa dari mereka dalam kondisi tidak bisa diberikan pengobatan seperti dalam keadaan hamil.<sup>(5)</sup> Sehingga butuh terapi causative baru yang aman dan efektif.

MSCs, merupakan salah satu terapi utama di bidang sel yang telah digunakan di klinik selama lebih dari 10 tahun dan terbukti aman serta efektif untuk pengobatan berbagai gangguan autoimun dan inflamasi yang sulit diobati.<sup>(6)</sup> MSCs memiliki karakteristik regenerasi sel, sel multipotent, non hematopoietik, dan sel prekursor stroma pada jaringan orang dewasa dan anak-anak.<sup>(7)</sup> MSCs telah diisolasi dari beberapa sumber jaringan termasuk sumsum tulang, darah tepi, darah tali pusat, jaringan adipose, hati

dan paru-paru janin, pulpa gigi, otot rangka, dan synovium. MSCs yang berasal dari tali pusat atau *human umbilical cord blood-derived* (hUCB) telah diusulkan sebagai sumber potensial MSCs untuk terapi penyakit tulang.<sup>(8)</sup> Studi ini dimaksudkan untuk menjelaskan potensi terapi hUCB-MSCs terhadap DA yang efektif.

### MEKANISME IMUNOLOGI DA dan MSCs

Diketahui DA adalah penyakit yang penyebabnya multifaktorial. Faktor yang diyakini menginisiasi terjadinya DA adalah genetik. Dalam studi dibuktikan bahwa seseorang yang memiliki riwayat penyakit alergi dalam keluarga, memiliki potensi terjadinya DA 1,5 kali lebih tinggi daripada orang tanpa riwayat alergi dalam keluarga. Namun munculnya kasus DA yang semakin banyak dan cepat tidak bisa menunjukkan bahwa hanya faktor genetik saja yang berpengaruh pada DA. Dalam berbagai studi menyebutkan bahwa kejadian DA meningkat di kawasan industri. Faktor perubahan lingkungan seperti gaya hidup, polusi udara, gaya makan, obesitas, penggunaan antibiotik yang meningkat, dan merokok diduga berpartisipasi memicu DA dan diketahui menimbulkan reaksi imunologi berupa reaksi hipersensitifitas tubuh.<sup>(9)</sup>

Pada lesi kulit pasien DA ditemukan infiltrasi sel T-helper tipe 2 (Th2) dan sel dendritik yang meningkat. Sel dendritik menginduksi sitokin yang akan mengaktifkan eosinofil, makrofag, dan sel *Natural Killer* (NK).<sup>(10)</sup> Selain itu sel Th2 menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi, antara lain Interleukin (IL)-4, IL-5, dan IL-13.<sup>(11)</sup>

IL-4 bekerja pada sel imun dan sel jaringan, memediasi beberapa langkah kaskade patogen pada DA. Pada kompartemen sel T, IL-4 mendorong diferensiasi sel T *Cluster differentiation* (CD)-4+ naif menjadi sel Th2, dan juga menginduksi perkembangan sel T *Cytotoxic* (Tc) 2 dan *Innitate Lymphoid Cells* (ILC)-2. Pada

kompartemen sel B, IL-4 menginduksi produksi Imunoglobulin E (IgE). Untuk memperkuat hipersensitivitas tipe 2, IL-4 juga memodulasi aktivitas sel dendritik, mengurangi ekspresi IL-12 dan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II dan molekul kostimulator, dan meningkatkan produksi IL-10, dan dengan demikian, mendukung diferensiasi CD4+ dan CD8+ naif. Ekspresi berlebih dari IL-4 ini pada akhirnya meningkatkan peradangan kulit, mendukung infeksi kulit bakteri, dan menyebabkan *pruritus*.<sup>(12)</sup>

IL-13 memiliki reseptor yang mirip dengan IL-4. Namun IL-13 menghasilkan sitokin T2 yang bekerja lebih dominan di sel jaringan. IL-5 dikenal sebagai mediator kunci dalam pembentukan dan perekrutan eosinofil di sebagian besar organ, di mana mereka bertindak sebagai sel efektor penting dalam reaksi alergi.<sup>(13)</sup>

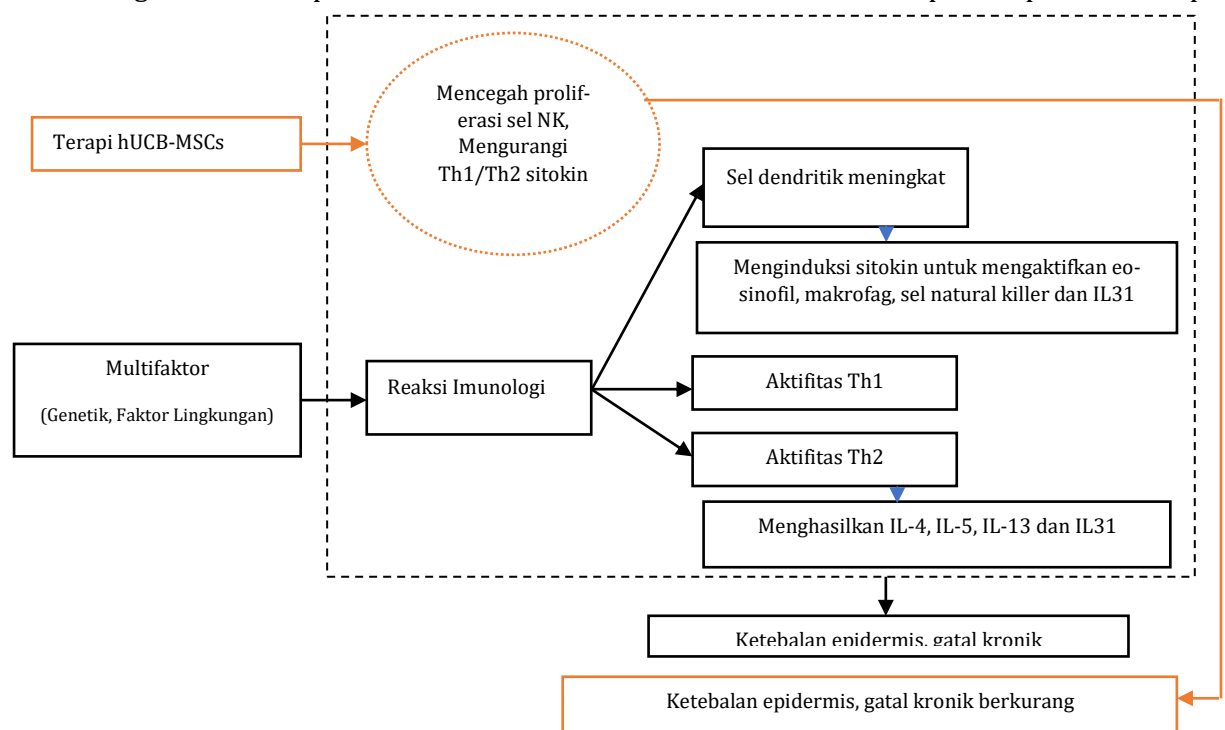
IL31 yang merupakan hasil produk Th2 dan sel dendritik yang belum matang, akan mengaktifkan reseptor A oncostatin M

MSCs manusia atau disebut *human MSCs* (hMSCs) menghambat proliferasi sel B, berdiferensiasi menjadi sel yang mensekresi antibody dan kemotaksis.<sup>(14)</sup>

Selain itu MSCs mencegah proliferasi sel NK yang diinduksi IL-2, namun hanya secara parsial dapat menghambat sel NK yang sudah berproliferasi.<sup>(15)</sup> MSCs juga dapat menghambat kematangan sel dendritik dan menurunkan fungsi sel dendritik melalui perantaran prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).<sup>(16)</sup>

Selain itu MSCs mengembalikan ketidakseimbangan Th1/Th2 dengan mengurangi Th2 sitokin dan meningkatkan kadar *Interferon gamma* (IFN-γ). Efek ini mungkin mengurangi atau mencegah sensitisasi alergen, sehingga berperan dalam pengurangan atau pencegahan produksi IgE spesifik alergen dan Th2 spesifik alergen.<sup>(6)</sup>

Karena efeknya terhadap proses imunologi cukup signifikan, terapi MSCs secara umum merupakan potensi terapi



IL-31 untuk merangsang gatal dan peradangan saraf.<sup>(4)</sup>

terhadap berbagai penyakit imunologi, termasuk DA.

**Gambar 1.** Mekanisme imunologi hUCB-MSCs dan Dermatitis Atopi

### Efektivitas Terapi hUCB-MSC pada Dermatitis Atopi

Pada penyakit tulang seperti osteoporosis, daripada MSCs yang diturunkan dari sumsum tulang atau *Bone Marrow* (BM)-MSCs maupun MSCs dari jaringan adiposa, hUCB-MSCs telah diusulkan sebagai terapi yang potensial. Hal ini dikarenakan berbagai keuntungannya termasuk kemudahan panen, potensi immunosupresif dan kapasitas yang lebih kuat untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast daripada sumber MSCs lainnya.<sup>(8)</sup>

Terapi hUCB-MSCs memiliki efek pada beberapa uji percobaan hewan. Dari uji coba hUCB-MSCs juga tidak ditemukan reaksi penolakan sistem imun dan kejadian terbentuknya tumor. Dibandingkan dengan MSCs yang berasal dari janin manusia, hUCB-MSCs juga tidak memiliki masalah etik.<sup>(17)</sup>

Terapi hUCB-MSCs pada DA juga sudah dilakukan pada dua hewan percobaan dan satu uji klinis pada manusia. Pada tahun 2015, Kim dkk., mulai melakukan studi terapi hUCB-MSCs terhadap tikus dengan DA. DA pada tikus dimunculkan dengan beberapa kali mengoleskan 4% *sodium dodecyl sulfate* (SDS) 3 – 4 jam sebelum mengoles 100mg ekstrak tungau debu atau *Dermatophagoides farinae* (Df) pada badan tikus. Pada hari ke 30 dilakukan evaluasi terhadap ketebalan lapisan epidermis, jumlah eosinofil dan limfosit, serta level serum IgE yang menunjukkan adanya perbaikan dibandingkan pada kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa intervensi dan kelompok terapi dengan prednisolon oral 3mg. Selain itu dalam uji tersebut diketahui bahwa hUCB-MSCs menghasilkan produk PGE<sub>2</sub> dan *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF $\beta$ )-1 yang berperan penting dalam

degranulasi sel mast.<sup>(18)</sup> Pada tahun 2019, Lee dkk., melakukan studi pada tikus percobaan dengan menyuntikkan hUCB-MSCs yang sebelumnya diberi granula sel mast atau *mast cells* (MC) *granules* secara in vivo. Dari hasil penelitian, selain didapatkan perbaikan klinis DA, juga diketahui bahwa MC *granules* memberikan peningkatan terhadap kemampuan supresi hUCB-MSCs terhadap aktivitas sel mast.<sup>(19)</sup> Pada kedua studi yang menggunakan model tikus di atas, tidak ditemukan efek samping terhadap tikus percobaan.

Pada tahun 2015, dilakukan studi klinis terapi sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat manusia terhadap penderita dermatitis atopi. Peserta terdiri dari 34 orang, 7 orang penderita dermatitis atopi fase I dan 27 orang penderita dermatitis atopi fase IIa yang dikelompokkan berdasarkan kriteria Hanifin dan Rajka. Peserta yang dipilih adalah penderita dermatitis atopi yang sering mengalami kekambuhan dan tidak adekuat terhadap kortikosteroid topikal. Kelompok penelitian dibagi dua berdasarkan dosis hUCB-MSCs yang diberikan yaitu dosis  $2,5 \times 10^7$  atau dosis rendah dan atau  $5 \times 10^7$  dosis tinggi dan dievaluasi setelah 12 minggu. Berdasarkan skor *Ecze-ma Area and Severity Indeks* (EASI) didapatkan terjadi perbaikan hingga 55% pada 6 peserta (55%) yang diberikan dosis tinggi. Sedangkan berdasarkan skor *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) terjadi perbaikan hingga 49,97% dari 5 peserta (45%) pada dosis tinggi. Hal ini membuktikan bahwa dosis yang tinggi menunjukkan efektivitas yang lebih baik daripada dosis rendah.<sup>(20)</sup>

Dari tiga studi percobaan terapi hUCB-MSCs, ditemukan adanya efektivitas terapi yang signifikan terhadap perbaikan DA (Tabel 1).

**Tabel 1.** Efektivitas Terapi hUCB-MSCs terhadap DA pada studi percobaan

Model	Derajat DA	Efek Terapi	Indikator Evaluasi yang Digunakan	Waktu Evaluasi	Peneliti
Tikus	Ringan hingga berat (EASI)	Ada perbaikan secara histopatologis dan klinis	- Histopatologi : ketebalan epidermis, jumlah infiltrasi limfosit dan eosinofil - Klinis : Skor EASI	Hari ke 30	Kim, dkk. 2017 <sup>11</sup>
Tikus	Ringan hingga berat (EASI)	Ada perbaikan secara histopatologis dan klinis	- Histopatologi : ketebalan epidermis, jumlah infiltrasi limfosit. - Klinis : Skor EASI	Hari ke 35	Lee, dkk.2019 <sup>15</sup>
Manusia	Fase I dan IIa (Kriteria Hanifin dan Rajka)	Ada perbaikan secara klinis	Skor EASI, Skor SCORAD	Minggu ke 12	Kim, dkk. 2017 <sup>10</sup>

DA, Dermatitis Atopi

## SIMPULAN

Terapi hUCB-MSCs merupakan terapi yang potensial pada DA. Dari tiga studi percobaan yang telah ada, ditemukan efektivitas terapi hUCB-MSCs dilihat dari EASI skor dan SCORAD skor dan perbaikan reaksi alergi dari pemeriksaan histopatologi. Tidak adanya masalah etik penggunaan hUCB-MSCs sebagai terapi memungkinkan dilakukannya studi percobaan klinis pada manusia yang lebih banyak dan lebih baru untuk menunjukkan potensi terapi hUCB-MSCs pada DA, atau bahkan penyakit yang terkait imunologi lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Boediardja, Siti Aisah. 1987. Buku Ilmu Penyakit Kulit. Edisi ketujuh, Cetakan kedua 2016. Hal 167-183. Badan Penerbit FKUI : Jakarta
- Bylund, Simon, Kobyletzki, Laura B., dkk. *Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis : A Systematic Review*. Acta Derm Venereol. 2020. Doi : 10.2340/00015555-3510
- Ezzedine, Khaled., Shourick, Jason., dkk. *Impact of Atopic Dermatitis in Adolescents and their Parents : A French Study*. Acta Derm Venereol. 2020. doi: 10.2340/00015555-3653.
- Torres, Tiago., Ferreira, Eduarda O., dkk. *Update on Atopic Dermatitis*. Acta Med Port. 2019. Doi : 10.20344/amp.11963
- Fang, Zhifeng., Li, Lingzhi., dkk. *Gut Microbiota, Probiotics and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis : A Review*. Front Immunol. 2021. Doi : 10.3389/fimmu.2021.720393
- Kim, Eun Young., Kim, Hyuk Soon., dkk. *Mesenchymal stem/stromal cell therapy in atopic der-*

*matitis and chronic urticaria: immunological and clinical viewpoints*. Stem Cell Res Ther. 2021. Doi : 10.1186/s13287-021-02583-4

- Li, He., Tian, Yunzhe., *Mesenchymal Stem Cells in Allergic Disease : Current Status*. Allergology International. 2020. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.001>
- Lee, Seoung Hoon. *The advantages and limitations of mesenchymal stem cells in clinical application for treating human diseases*. Osteoporos Sarcopenia. 2018 Dec; 4(4):150. Doi : 10.1016/j.afos.2018.11.083
- Sroka-Tomaszewska, Jowita., Trzeciak, Magdalena. *Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis*. Int J Mol Sci. 2021. Doi : 10.3390/ijms22084130
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, dkk. *Immunobiology of dendritic cells*. Annu Rev Immunol. 2000. doi:10.1146/annurev.immunol.18.1.767
- Kusumawati, Dewi., Prakoeswa, Cita Rosita Sigit, Rahmadewi. *Profil Kadar Interleukin-31 Serum pada Pasien Dermatitis Atopik*. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Agustus 2017. Vol 29. No 2.
- Chiricozzi, Andrea., Maurelli, Martina., dkk. *Targeting IL-4 for the Treatment of Atopic Dermatitis*. Immunotargets Ther. 2020; 9: 151-156. Doi : 10.2147/ITT.S26370
- Bieber, Thomas. *Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis*. Allergy - European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019. Doi : <https://doi.org/10.1111/all.13954>
- Corcione, Anna., Benvenuto, Federica., dkk. *Human Mesenchymal Stem Cells Modulate B-Cell Function*. Blood (2006) 107 (1) : 367-372. Doi : <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
- Spaggiari, Grazia Maria., Capobianco, Andrea., dkk. *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. 2006.

- Doi : <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-2775>
16. Spaggiari, Grazia Maria., Abdelrazik, Heba., dkk. *MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E<sub>2</sub>*. *Blood*. 2009. Doi : <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203943>
  17. Kim, Ju-Yeon., Jeon, Hong Bae., dkk. *Application of human umbilical cord-blood derived mesenchymal stem cells in disease models*. *World J Stem Cells*. 2010 Apr 26; 2(2): 34-38. Doi : 10.4252/wjsc.v2.i2.34
  18. Kim, Hyung-Sik. Yun, Jun-Won., dkk. *Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell-Derived PGE<sub>2</sub> and TGF- $\beta$ 1 Alleviate Atopic Dermatitis by Reducing Mast Cell Degranulation*. *Stem Cells*. 2015. Vol 33. Doi : <https://doi.org/10.1002/stem.1913>
  19. Lee, Byung-Chul, Kim, Jae-Jun., dkk. *Disease-specific primed human adult stem cells effectively ameliorate experimental atopic dermatitis in mice*. *Theranostics*. 2019 May 26;9 (12):3608-3621. Doi : 10.7150/thno.32945
  20. Kim, Hyung-Sik, Lee, Ji Hyun., dkk. *Clinical Trial of Human Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cells for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase I/IIa Studies*. *Stem Cells*. 2017. Vol 35. Doi : <https://doi.org/10.1002/stem.2401>