



## EFEK PARAKRIN INTERLEUKIN 10 ENKAPSULASI SEL PUNCA MESENKIMAL

Christine Verawaty Sibuea<sup>1✉</sup>, Rachel Teodora Silaen<sup>2</sup>, Sarah Christina br Samosir<sup>3</sup>, Glenessa Kuara<sup>4</sup>, Kharnis Marsha Madora Ginting<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup> Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen  
christine.sibuea@yahoo.com

### Abstrak

Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang tinggi, sebagai imunoregulator dan efek parakrin. Hal ini menyebabkan terapi seluler sel punca mesenkimal banyak digunakan untuk penanganan penyakit infeksi dan degeneratif. Kemampuan imunoregulator sel punca mesenkimal disebabkan karena adanya efek parakrin sel punca mesenkimal yang mensekresikan *growth factor* dan sitokin proinflamasi. Singkatnya persistensi sel punca mesenkimal pada terapi seluler mempengaruhi kemampuan efek parakrin dan imunoregulator; sehingga fungsi immunomodulator, antiinflamasi dan regenerasi jaringan tidak maksimal. Enkapsulasi sel punca mesenkimal memungkinkan retensi viabilitas sel punca mesenkimal, sehingga meningkatkan efek parakrin dan imunoregulator. Interleukin 10 (IL-10) merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang memiliki peranan penting dalam meregulasi respon imun. Penelitian ini menganalisa kadar IL-10 pada enkapsulasi sel punca mesenkimal. Sel punca mesenkimal dikapsulasi dengan menggunakan alginate *cross linked* dengan CaCl<sub>2</sub>, dan dikultur hingga 21 hari. Kadar IL-10 dianalisa dengan metode ELISA. Kadar IL-10 menurun pada hari ke-7 dan kembali meningkat pada hari ke-14. Enkapsulasi menjaga sel punca mesenkimal dari lingkungan luar kapsul dan mempertahankan efek parakrin.

**Kata Kunci:** enkapsulasi, sel punca mesenkimal, parakrin, IL-10

### Abstract

*Mesenchymal stem cells have high proliferation and differentiation capabilities and immunoregulatory and paracrine effects. This causes mesenchymal stem cells cellular therapy to be widely used to treat infectious and degenerative diseases. The immunoregulatory ability of mesenchymal stem cells is due to the paracrine effect of mesenchymal stem cells, which secrete growth factors and pro-inflammatory cytokines. The short persistence of mesenchymal stem cells in cellular therapy influences the ability of paracrine and immunoregulatory effects, so the immunomodulatory, anti-inflammatory, and tissue regeneration functions are not optimal. Encapsulation of mesenchymal stem cells allows retention of mesenchymal stem cell viability, thereby enhancing paracrine and immunoregulatory effects. Interleukin 10 (IL-10) is a pro-inflammatory cytokine that has an important role in regulating the immune response. This study analyzed IL-10 levels in encapsulated mesenchymal stem cells. Mesenchymal stem cells were encapsulated using alginate cross-linked with CaCl<sub>2</sub> and cultured for 21 days. IL-10 levels were analyzed using the ELISA method. IL-10 levels decreased on day 7 and increased again on day 14. Encapsulation keeps mesenchymal stem cells from the environment outside the capsule and maintains paracrine effects.*

**Keywords:** encapsulated, mesenchymal stem cell, paracrine, IL-10

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2023

✉ Corresponding author :  
Address : Jl. Sutomo No. 4  
Email : christine.sibuea@yahoo.com  
Phone : 08116178678

## PENDAHULUAN

Sel punca mesenkimal merupakan sel punca dengan kemampuan regenerasi yang tinggi, kemampuan imunoregulator yang tinggi dan mudah diperoleh. Parakrin yang dihasilkan sel punca mesenkimal juga mengandung *growth factor* dan sitokin yang penting dalam regenerasi jaringan, imunoregulator dan anti inflamasi (Sibuea dkk., 2020: 5). Sel punca mesenkimal digunakan sebagai terapi seluler karena kemampuan imunoregulator dan regenerasi jaringannya. Efek parakrin sel punca mesenkimal berperan penting dalam perbaikan jaringan dan memodulasi sistem imun (Driscoll dkk., 2019: 763).

Sel punca mesenkimal mensekresikan sitokin dan senyawa anti-inflamasi. Pemberian sel punca mesenkimal menunjukkan adanya peningkatan sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-10. IL-10 dan TNF- $\alpha$  mengatur respon inflamasi. IL-10 telah terbukti berpotensi mengurangi respon inflamasi dan mengurangi efek sel T natural killer (Driscoll dkk., 2019: 763). Anti-inflamasi IL-10 menghambat sintesis sitokin pro-inflamasi IFN- $\alpha$ , IL-2, dan TNF- $\alpha$ . Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal yang distimulus dengan TNF- $\alpha$  merangsang produksi IL-10 (Putra dkk., 2018: 1779). IL-10 merupakan sitokin yang penting dalam regulasi imunologi dan berperan dalam eliminasi bakteri sebagai anti-inflamasi (Zhang, dkk. 2021: 695278). Parakrin IL-10 ini telah dikembangkan pada penelitian-penelitian sebelumnya sebagai sekresi yang dapat berperan sebagai imunoregulator dan meregenerasi jaringan yang rusak (Zhang dkk., 2021: 695278).

Meskipun banyak kelebihan sel punca mesenkimal, tetapi sel punca mesenkimal memiliki banyak keterbatasan. Rendahnya persistensi sel punca mesenkimal ketika migrasi ke jaringan yang rusak menyebabkan kemampuan efek parakrin sulit dipertahankan. Hal ini memberikan tantangan dalam perkembangan terapi seluler, untuk dapat mempertahankan efek parakrin dan mengoptimalkan retensi sel (Nurhayati dkk., 2021).

Banyak penelitian telah dilakukan untuk menjawab tantangan tersebut. Pendekatan dengan enkapsulasi sel punca mesenkimal memberikan lingkungan mikro yang mendukung viabilitas sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persistensi IL-10 pada sel punca mesenkimal yang dienkapsulasi.

## METODE

Penelitian ini dilakukan di Klaster SCTE IMERI FK UI dengan kaji etik KET-732/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2022.

### Isolasi dan Kultur Sel Punca Mesenkimal

Kriopreservasi sel punca mesenkimal dari penelitian sebelumnya dicairkan dan dikultur dalam medium kultur AlphaMEM yang disuplementasi dengan lisat konsentrat trombosit dan heparin. Pemeriksaan flowsitometri CD 105, CD90, dan CD73 dilakukan untuk menganalisa kemurnian sel punca mesenkimal berdasarkan kriteria International Society Cell and Gene Therapy terhadap CD105, CD90, dan CD73. hingga konfluens. Kultur sel punca mesenkimal yang konfluens dipanen dan dilakukan subkultur hingga passage 3.

### Enkapsulasi Sel Punca Mesenkimal

Suspensi  $2,5 \times 10^5$  sel punca mesenkimal dicampur dengan larutan alginate dengan perbandingan 1:4. Suspensi sel punca mesenkimal-alginate ditetaskan dalam CaCl<sub>2</sub> dengan menggunakan spuit insulin untuk membentuk kapsul dan diinkubasi selama 5 menit. Kapsul dicuci sebanyak 3 kali dengan menggunakan PBS dan dikultur duplo dalam medium kultur sel punca mesenkimal selama 21 hari.

### Analisa IL-10 pada Enkapsulasi Sel Punca Mesenkimal

Analisa IL-10 dilakukan pada pengamatan hari ke-2, ke-7, ke-14 dan ke-21. Medium kultur enkapsulasi sel punca mesenkimal disentrifugasi dengan kecepatan 15.000 rpm dan dilakukan analisa IL-10 dengan menggunakan Human IL-10 ELISA Kit (Quantikine) CAT : D1000D sesuai dengan protokol produsen kit. Pembacaan kadar IL-10 dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

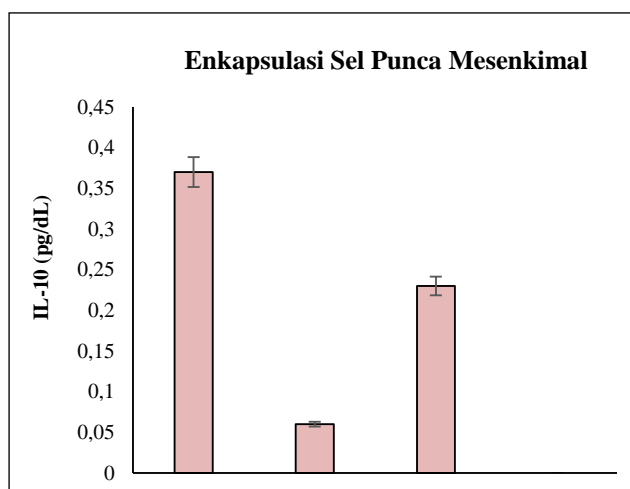
Kadar IL-10 enkapsulasi sel punca mesenkimal menurun pada hari ke-7 dan kembali meningkat pada hari ke-14, tetapi tidak ditemukan pada hari ke-21 (Tabel 1 dan Gambar 1).

Tabel 1. Kadar IL-10 Sel Punca Mesenkimal  
Kadar IL-10 (pg/mL)

	Hari ke-2	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Enkapsulasi Sel Punca Mesenkimal	0,37	0,06	0,23	0

IL-10 merupakan mediator anti-inflamasi, dimana peningkatan sekresi terjadi akibat adanya jaringan atau sel yang rusak (Gao dkk., 2022: 1; Reyes dkk., 2020: 126). Penurunan IL-10 pada hari ke-7 dapat disebabkan akibat menurunnya viabilitas sel punca mesenkimal. Viabilitas sel punca mesenkimal menurun sesuai durasi kultur. Penelitian ini menggunakan kultur in-vitro dalam kondisi normal dengan minimal inflamasi. Kondisi ini dapat menyebabkan sekresi IL-10 tidak meningkat pada hari ke-7.

Kadar IL-10 yang kembali meningkat pada hari ke-14 menunjukkan kemungkinan terjadinya proliferasi sel punca mesenkimal di dalam kapsul. Peningkatan kadar IL-10 pada hari ke-14 tetap tidak melebihi kadar pada hari ke-2. Hal ini dapat disebabkan bahwa proliferasi yang terjadi masih belum mencapai jumlah sel sebelumnya. Enkapsulasi menjaga sel punca mesenkimal yang berada di dalam kapsul dari rangsangan dari lingkungan di luar kapsul. Sekresi IL-10 hanya berasal dari sel punca mesenkimal yang berada di dalam kapsul, dan tidak dipengaruhi oleh rangsangan mediator inflamasi dari luar kapsul. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa enkapsulasi sel punca mesenkimal menurunkan ekspresi sitokin anti-inflamasi (Kumar dkk., 2022:



12).

Gambar 1. Kadar IL-10 pada Enkapsulasi Sel Punca Mesenkimal

Sel punca mesenkimal juga mensekresikan parakrin lainnya, salah satunya adalah TNF- $\alpha$ . Parakrin lainnya tersebut dapat meregulasi sekresi IL-10. Kematian sel yang terjadi meningkatkan sekresi IL-10, dan hal ini akan menstimulasi sekresi TNF- $\alpha$ . Adanya sekresi TNF- $\alpha$  oleh sel punca mesenkimal yang berada di dalam kapsul, dapat mensupresi sekresi IL-10, sehingga kadar IL-10 menurun. Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya penurunan kadar IL-10 pada peningkatan sekresi TNF- $\alpha$  (Putra dkk., 2018: 1779).

## SIMPULAN

Enkapsulasi menjaga sel punca mesenkimal dari rangsangan lingkungan luar kapsul. Hal ini memungkinkan pengembangan terapi seluler dengan menggunakan enkapsulasi, sehingga fungsi parakrin sel punca mesenkimal tetap dipertahankan. Parakrin lainnya yang turut disekresikan oleh sel punca mesenkimal dapat mensupresi kadar IL-10.

## DAFTAR PUSTAKA

- De Driscoll J, Patel T. The mesenchymal stem cell secretome as an acellular regenerative therapy for liver disease. *J Gastroenterol*. 2019;54(9):763-73.
- Gao T, Huang F, Wang W, Xie Y, Wang B. Interleukin-10 genetically modified clinical-grade mesenchymal stromal cells markedly reinforced functional recovery after spinal cord injury via directing alternative activation of macrophages. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27(1):27.
- Kumar S, Kabat M, Basak S, Babiarz J, Berthiaume F, Grumet M. Anti-Inflammatory Effects of Encapsulated Human Mesenchymal Stromal/Stem Cells and a Method to Scale-Up Cell Encapsulation. *Biomolecules*. 2022;12(12).
- Sibuea CV, Pawitan J, Antarianto R, Jasirwan COM, Sianipar IR, Luviah E, et al. 3D Co-Culture of Hepatocyte, a Hepatic Stellate Cell Line, and Stem Cells for Developing a Bioartificial Liver Prototype. *International Journal of Technology*. 2020;11(5).
- Putra A, Ridwan FB, Putridewi AI, Kustiyah AR, Wirastuti K, Sadyah NAC, et al. The Role of TNF-alpha induced MSCs on Suppressive Inflammation by Increasing

TGF-beta and IL-10. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(10):1779-83.

Nurhayati RW, Cahyo RD, Alawiyah K, Pratama G, Agustina E, Antarianto RD, et al. Development of double-layered alginate-chitosan hydrogels for human stem cell microencapsulation. The 4th Biomedical Engineering's Recent Progress n Biomaterials, Drugs Development, Health, and Medical Devices: Proceedings of the International Symposium of Biomedical Engineering (ISBE) 20192019.

Reyes-Martínez V, Londoño J, Ávila-Portillo LM, Rueda JC, Padilla-Ortiz DM, Salgado D, et al. Mesenchymal stromal cells represent a therapeutic option for systemic sclerosis patients. Revista Colombiana de Reumatología (English Edition). 2020;27:126-34. HEALTH, AND MEDICAL DEVICES: Proceedings of the International Symposium of Biomedical Engineering (ISBE) 20192019.

Zhang X, Xie Q, Ye Z, Li Y, Che Z, Huang M, et al. Mesenchymal Stem Cells and Tuberculosis: Clinical Challenges and Opportunities. Front Immunol. 2021;12:695278.