

Peran Vesikel Ekstrasel Sel Punca Tali Pusat Pre-Conditioned terhadap Fibrosis dan Regenerasi Hati Model Tikus Atresia Bilier = The Role of Pre-Conditioned Huc-Mscs Extracellular Vesicles in Liver Fibrosis and Regeneration

Wulan Ayudyasari, examiner

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20515999&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar Belakang: Vesikel ekstrasel (VE) dari sel punca mesenkimal (MSCs) telah banyak dipelajari dan memberikan hasil yang baik terhadap fibrosis dan regenerasi hati. Prekondisi MSCs dengan sitokin spesifik dapat meningkatkan aktivitas terapeutik dari VE. TNF- α dan TGF- β telah terbukti menghambat respon inflamasi dan memicu perbaikan jaringan bila digunakan untuk prekondisi MSCs pada penelitian bidang urologi dan ortopedi. Penelitian ini menggunakan VE dari sel punca mesenkimal tali pusat manusia (hUC-MSC) yang diprekondisikan dengan serum pasien atresia bilier yang mengandung TNF- α dan TGF- β sebagai terapi atresia bilier pada model tikus. Metode: Vesikel ekstrasel dari hUC-MSCs dikultur dalam medium komplit dan diprekondisikan dengan serum pasien atresia bilier. Dilakukan ekstraksi VE dengan sentrifugasi serial pada conditioned medium (CM) hUC-MSC tersebut. Sebelas tikus Sprague Dawley menjalani ligasi duktus koledokus (CBD), lima tikus sebagai kontrol dan enam tikus sebagai penerima perlakuan. Kelompok perlakuan mendapatkan injeksi EV intravena ekor yang dimulai 3 minggu pascaligasi CBD, sebanyak tujuh dosis 150 μ L selama tujuh hari berturut-turut. Satu ekor tikus kontrol diterminasi 3 minggu pascaligasi CBD untuk melihat skor fibrosis sebelum diberikan perlakuan. Tikus-tikus kelompok kontrol dan perlakuan diterminasi pada 1 hari dan 2 minggu setelah injeksi VE terakhir. Dilakukan penilaian skor Laennec jaringan hati serta kadar hepatocyte growth factor (HGF), aspartate transaminase (AST), dan alanine transaminase (ALT) darah. Hasil: Pemeriksaan histopatologi jaringan hati 3 minggu pascaligasi CBD menunjukkan skor fibrosis 2. Skor fibrosis kelompok kontrol dan perlakuan 1 hari dan 2 minggu pascainjeksi VE seluruhnya mendapatkan nilai 2. Kadar HGF pada kelompok perlakuan lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol 1 hari pascainjeksi VE (1,04+0,11 vs 1,53+0,06; $p < 0,001$), namun lebih tinggi pada 2 minggu pascainjeksi VE meskipun tidak bermakna secara statistik (1,18 (1,18-1,18) vs 0,83 (0,73-0,84); $p = 0,064$). Kadar AST 1 hari pascainjeksi VE kelompok kontrol 1,66+0,05 dan kelompok perlakuan 1,29+0,15 dengan nilai $p = 0,001$. Dua minggu pascainjeksi VE, perbedaan kadar AST pada kedua kelompok menurun (1,12(1,11-1,22) vs 0,74(0,70-0,78); $p = 0,064$). Kadar ALT pada kelompok perlakuan lebih rendah secara signifikan pada 1 hari dan 2 minggu pascainjeksi VE dengan nilai $p < 0,001$ dan 0,025. Kesimpulan: Vesikel ekstrasel dari hUC-MSC yang diprekondisikan dengan serum pasien atresia bilier tidak menurunkan skor fibrosis, namun dapat meningkatkan kadar HGF dan menurunkan penanda cedera hati.

.....Introduction: Mesenchymal stem cells (MSCs)-derived extracellular vesicles (EVs) have long been studied and yield a satisfactory result in liver fibrosis and regeneration. Preconditioning of MSCs by specific cytokines can enhance the therapeutic activities of EVs. TNF- α and TGF- β were cytokines that has the potency to inhibit inflammatory responses and promote tissue repair when used as pre-conditioning agent of MSCs in nonliver studies. This study used serum of biliary atresia patients that contain TNF- α and TGF- β as pre-conditioning agent of human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUCMSCs)- derived EVs for the

treatment of biliary atresia rat model. Methods: hUC-MSCs were cultured in complete medium and pre-conditioned with serum of human biliary atresia patient. The conditioned medium (CM) from preconditioned hUC-MSCs underwent serial centrifugation to extract EVs. Eleven 5 weeks old Sprague Dawley rats underwent bile duct ligation (BDL). Five rats among the BDL group act as control while six rats were given EVs injection 3 weeks after BDL procedure, seven doses in seven consecutive days, 150 uL each dose. One rat were sacrificed 3 weeks post BDL for fibrosis staging prior to treatment. Rats from control and EVs group were sacrificed at 1 day and 2 weeks after the last EVs injection. Liver tissue were assessed for fibrosis score and blood were analysed for hepatocyte growth factor (HGF), aspartate transaminase (AST), and alanine transaminase (ALT). Results: Liver histopathology 3 weeks post BDL showed Laennec score 2. Fibrosis score of control and EVs group 1 day and 2 weeks after the last EVs injection were all 2. Hepatocyte growth factor level on EVs group were significantly lower than control group on 1 day post EVs injection ($1,04 \pm 0,11$ vs $1,53 \pm 0,06$; $p < 0,001$), but higher on EVs group on 2 weeks post EVs injection although not statistically significant ($1,18 (1,18-1,18)$ vs $0,83 (0,73-0,84)$; $p = 0,064$). The level of AST were $1,66 \pm 0,05$ in control group and $1,29 \pm 0,15$ in EVs group 1 day after EVs injection, with p value 0,001. Two weeks post EVs injection, the AST levels decreased furthermore ($1,12 (1,11-1,22)$ vs $0,74 (0,70-0,78)$; $p = 0,064$). Alanine transaminase level were significantly lower on EVs group both 1 day and 2 weeks post EVs injection, with p value $< 0,001$ and 0,025. Conclusion: Extracellular vesicles from hUC-MSCs pre-conditioned with serum of biliary atresia patients could not lessen fibrosis score, but can increase HGF level and decrease markers of liver injury.