

Pengembangan Sekretom hUC-MSC yang Diprekondisi dengan Interferon Gamma dan/atau TNF Alfa : Uji In Vitro pada Sel Neuroblastoma Terdiferensiasi yang Dipaparkan Beta Amiloid = Development of hUC-MSC secretome preconditioned with interferon gamma and/or TNF alpha: In vitro assay on differentiated neuroblastoma cells exposed to beta amyloid

Edhijanto Widaja Taufik, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920567365&lokasi=lokal>

Abstrak

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif progresif yang menjadi penyebab utama demensia pada populasi lanjut usia. Plak Amyloid- (A) dan Neurofibrillary Tangles (NFT) merupakan karakteristik utama penyakit ini, dengan A42 sebagai peptida neurotoksik yang berperan penting dalam patogenesis. Terapi berbasis human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSC) memberikan harapan baru untuk pengobatan Alzheimer melalui produksi sekretom yang mengandung enzim Neprilysin (CD10) yang mampu mendegradasi A42, sitokin anti-inflamasi yang mampu mengurangi peradangan, dan faktor pertumbuhan yang mampu mendorong proliferasi dan diferensiasi sel punca endogen.

Penelitian ini bertujuan mengembangkan sekretom hUC-MSC yang diprekondisi untuk menghasilkan lebih banyak Neprilysin dan komponen terapeutik lainnya, seperti faktor pertumbuhan dan sitokin anti-inflamasi. Prekondisi ini dilakukan menggunakan Tumor Necrosis Factor- (TNF) dan/atau Interferon- (IFN). Efektivitas sekretom diuji secara in vitro menggunakan model sel saraf Alzheimer, yang dibuat dari diferensiasi sel neuroblastoma SH-SY5Y dengan Retinoic Acid menjadi sel mirip neuron dan kemudian dipapar dengan A42.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa prekondisi hUC-MSC in vitro dengan IFN γ dapat menghasilkan sekretom yang mengandung lebih banyak CD10 (NEP). Namun, meskipun terjadi peningkatan ekspresi CD10 di permukaan sel, penelitian ini tidak menemukan peningkatan signifikan pada pelepasan Neprilysin terlarut (sNEP) dalam sekretom, dan ini menunjukkan bahwa diperlukan kondisi tambahan untuk memicu pelepasan CD10, seperti aktivasi Matrix Metalloproteinases (MMP) atau pengkondisian inkubasi secara hipoksia.

Hasil uji viabilitas menunjukkan bahwa sekretom yang diprekondisi dengan IFN pada dosis 10% dan 20% memberikan hasil peningkatan viabilitas sel yang paling signifikan setelah 72 jam pasca terapi, dengan peningkatan yang konsisten dari waktu ke waktu. Prekondisi dengan kombinasi TNF+IFN juga menunjukkan peningkatan yang sinergis, terutama pada dosis 5% dan 10%, dengan efek terbaik pada 72 jam pasca terapi.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa sekretom hUC-MSC yang diprekondisi, terutama dengan kombinasi IFN+TNF, memiliki potensi besar untuk digunakan sebagai terapi penyakit Alzheimer dengan meningkatkan viabilitas sel saraf dan menyediakan lingkungan mikro yang lebih kondusif bagi regenerasi neuron. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan pelepasan sNEP, peningkatan sitokin anti-inflamasi peningkatan faktor pertumbuhan, dan menguji efektivitas terapi ini pada model in vivo.

.....Alzheimer's disease is a progressive neurological disorder and the primary cause of dementia in the

elderly. Amyloid- (A) plaques and Neurofibrillary Tangles (NFT) are the primary hallmarks of this disease, with A42 serving as the neurotoxic peptide that significantly contributes to its etiology. Therapy utilizing human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSC) presents a promising avenue for Alzheimer's treatment by generating a secretome that includes the enzyme Neprilysin (CD10) which degrades A42, anti-inflammatory cytokines that mitigate inflammation, and growth factors that enhance the proliferation and differentiation of endogenous stem cells.

This research seeks to enhance the preconditioned hUC-MSC secretome to increase the production of Neprilysin and other therapeutic elements, including growth factors and anti-inflammatory cytokines. The preconditioning is conducted utilizing Tumor Necrosis Factor- (TNF) and/or Interferon- (IFN). The efficacy of the secretome was evaluated in vitro utilizing an Alzheimer's neuronal cell model, developed from the differentiation of SH-SY5Y neuroblastoma cells with Retinoic Acid into neuron-like cells, subsequently subjected to A42 exposure.

This study's results demonstrated that in vitro preconditioning of hUC-MSC with IFN yielded a secretome that was enriched in CD10 (NEP). Nonetheless, despite the elevated expression of CD10 on the cell surface, this study did not observe a significant increase in the secretion of soluble Neprilysin (sNEP) in the secretome, indicating that further conditions, such as the activation of Matrix Metalloproteinases (MMP) or hypoxic incubation, are required to stimulate CD10 release.

Viability assessments indicated that secretomes that were preconditioned with IFN at dosage of 10% and 20% produced the most substantial enhancement in cell viability after 72 hours post-therapy, demonstrating consistent improvement over time. Preconditioning with the combination of TNF and IFN demonstrated synergistic enhancements, particularly at dosages of 5% and 10%, with optimal effects noted 72 hours post-therapy.

This study concludes that the preconditioned hUC-MSC secretome, especially when combined with IFN and TNF, holds significant potential as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease by improving neuronal cell viability and fostering a more favorable microenvironment for neuronal regeneration. Additional study is required to optimize sNEP release, augment anti-inflammatory cytokines, elevate growth factors, and evaluate the efficacy of this therapy in in vivo models.