

Karakteristik dan Potensi Terapi Regeneratif Sel Punca pada Penyakit Paru

Yogi Himawan*, Fenty Anggrainy, Sabrina Ermayanti

Universitas Andalas, Indonesia

Email: yogihimawan39@gmail.com*

Keywords:

lung stem cells;
mesenchymal stem cells;
basal stem cells; induced
pluripotent stem cells; lung
regeneration.

Abstract

Pulmonary diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), cystic fibrosis (CF), COVID-19, and acute respiratory distress syndrome (ARDS) remain major causes of morbidity and mortality worldwide. Stem cells possess the ability for self-renewal and differentiation into various cell types, making them promising candidates for regenerative lung therapy. This narrative review aims to summarize the classification of lung stem cells as well as the potential and challenges of their clinical application in pulmonary disease. A literature search was conducted using PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar with keywords related to lung stem cells and associated pulmonary diseases. Based on their origin, stem cells are classified into embryonic, adult, and perinatal stem cells. In the lung, the main populations involved in tissue regeneration include basal stem cells (BSCs), mesenchymal stem cells (MSCs), and induced pluripotent stem cells (iPSCs). Current evidence indicates that stem cell-based therapies, particularly MSCs, may reduce inflammation, promote tissue repair, and support the recovery of lung function in COPD, CF, IPF, COVID-19, and ARDS, although most evidence still originates from small-scale phase I/II clinical trials. Clinical application remains limited by challenges such as low engraftment efficiency, donor heterogeneity, and insufficient evidence from advanced-phase trials. Further research and large-scale clinical trials are required before stem cell therapy can be widely implemented in the management of pulmonary disease.

Kata kunci:

sel punca paru;
mesenchymal stem cells;
basal stem cells; induced
pluripotent stem cells;
regenerasi paru.

Abstrak

Penyakit paru seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), cystic fibrosis (CF), COVID-19, dan acute respiratory distress syndrome (ARDS) masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global. Sel punca memiliki kemampuan memperbaiki diri (self-renewal) dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, sehingga berpotensi dimanfaatkan dalam terapi regeneratif paru. Tinjauan pustaka naratif ini bertujuan merangkum klasifikasi sel punca paru serta potensi dan tantangan aplikasi klinisnya pada penyakit paru. Penelusuran literatur dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar menggunakan kata kunci terkait sel punca paru dan penyakit paru yang relevan. Berdasarkan asalnya, sel punca terdiri atas sel punca embrionik, dewasa, dan perinatal. Pada paru, populasi utama yang berperan dalam regenerasi jaringan meliputi basal stem cells (BSC), mesenchymal stem cells (MSC), dan induced pluripotent stem cells (iPSC). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa terapi sel punca, terutama MSC, dapat mengurangi inflamasi, memperbaiki kerusakan jaringan, dan mendukung pemulihan fungsi paru pada PPOK, CF, IPF, COVID-19, serta

ARDS, meskipun mayoritas bukti masih berasal dari uji klinis fase I/II berskala kecil. Penerapan klinisnya masih menghadapi berbagai kendala, seperti rendahnya efisiensi engraftment, heterogenitas donor, serta keterbatasan bukti uji klinis fase lanjut. Diperlukan penelitian dan uji klinis berskala besar lebih lanjut sebelum terapi sel punca dapat diterapkan secara luas dalam tata laksana penyakit paru.

PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi dalam bidang kedokteran regeneratif dan rekayasa genetika paru saat ini berkembang pesat, terutama sebagai strategi transformatif dalam menangani berbagai penyakit paru kronis serta kondisi kritis yang sebelumnya memiliki pilihan terapi terbatas. Urgensi global ini tercermin dalam fokus utama Konferensi ke-10 "Stem Cells, Cell Therapies, and Bioengineering in Lung Biology and Diseases" tahun 2023, yang menekankan pentingnya riset dasar untuk memperdalam pemahaman mengenai mekanisme regenerasi paru serta interaksi kompleks antara sel punca paru dan lingkungan mikronya (*in vivo niche*) sebagai kunci keberhasilan pemulihan homeostasis organ. Meskipun berbagai uji klinis fase awal menunjukkan profil keamanan yang baik, hingga saat ini belum terdapat angka keberhasilan universal terapi sel punca paru karena sebagian besar penelitian masih berada pada tahap evaluasi keamanan dan efikasi awal (Hynds *et al.*, 2024).

Sel punca didefinisikan sebagai sel prekursor yang memiliki kapasitas unik untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel matang. Berdasarkan asalnya, sel punca diklasifikasikan menjadi sel punca embrionik, sel punca dewasa, dan sel punca perinatal (Chagastelles and Nardi, 2011). Kemajuan penelitian sel punca telah membuka peluang baru dalam pengembangan terapi regeneratif penyakit paru. Meta-analisis pada pasien COVID-19 berat dan acute respiratory distress syndrome (ARDS) menunjukkan angka mortalitas yang lebih rendah pada kelompok yang mendapat terapi mesenchymal stem cells (MSC) dibandingkan kelompok kontrol (14,4% vs 32,7%) (Crane *et al.*, 2015; Qu *et al.*, 2023). Sementara itu, pada cystic fibrosis, teknologi induced pluripotent stem cells (iPSC) yang dikombinasikan dengan gene editing berhasil memperbaiki mutasi gen cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) dan mengembalikan fungsi epitel saluran napas mendekati normal pada model eksperimental (Kim *et al.*, 2005; Drazen, 2018).

Inovasi terbaru terkait sel punca paru adalah pemanfaatan iPSC. Melalui pemrograman ulang (reprogramming) sel somatik dewasa pasien, iPSC menawarkan kemampuan diferensiasi multi-lineage yang sangat luas tanpa hambatan etis, sekaligus menyediakan platform personal untuk memodelkan patofisiologi penyakit secara akurat (Al Abbar *et al.*, 2020; Dölarslan, 2023).

Pada penyakit paru seperti COVID-19 dan ARDS, MSC dilaporkan meningkatkan kemungkinan perbaikan klinis sebesar 28–44% dan menurunkan mortalitas menjadi 14,4% dibandingkan terapi standar.3 Sebaliknya, pada PPOK dan idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), manfaat terapi sel punca saat ini lebih banyak berupa pengurangan inflamasi dan perlambatan progresivitas penyakit dibandingkan perbaikan fungsi paru yang signifikan (Lu *et al.*, 2024).

Berdasarkan latar belakang perkembangan teknologi yang dinamis tersebut, tinjauan pustaka ini disusun dengan tujuan memberikan gambaran komprehensif mengenai klasifikasi jenis sel punca paru, serta potensi terapeutik aplikasi sel punca dalam kedokteran regeneratif modern, khususnya pada manajemen penyakit paru. Lebih lanjut, tinjauan ini secara rinci

mengidentifikasi dan menganalisis berbagai tantangan ilmiah serta hambatan teknologis yang masih harus diatasi guna pemanfaatannya dalam praktik klinis sehari-hari di masa depan.

METODE PENELITIAN

Tinjauan pustaka ini disusun menggunakan pendekatan naratif (narrative review). Penelusuran literatur dilakukan secara elektronik pada basis data PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk publikasi yang diterbitkan dalam rentang waktu 2013–2025, dengan pengecualian pada beberapa rujukan yang bersifat seminal atau menjadi acuan konseptual mendasar dalam biologi sel punca sehingga tetap disertakan meskipun diterbitkan sebelum periode tersebut.

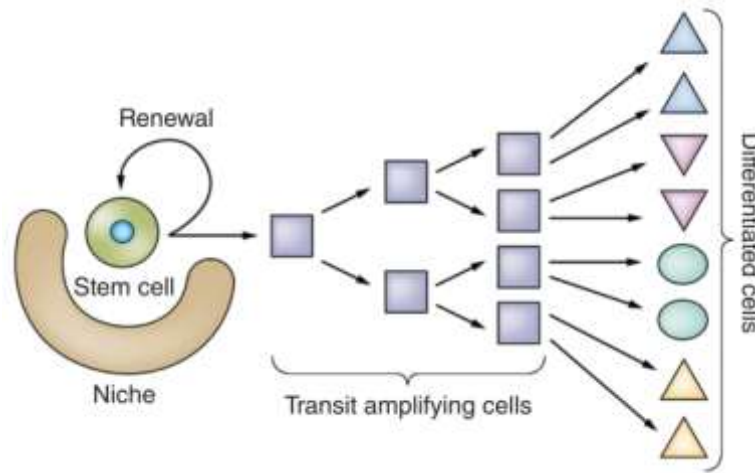
Pencarian menggunakan kombinasi kata kunci dengan operator Boolean (AND/OR), meliputi: "lung stem cells", "mesenchymal stem cells", "basal stem cells", "induced pluripotent stem cells", "chronic obstructive pulmonary disease", "cystic fibrosis", "idiopathic pulmonary fibrosis", "COVID-19", "acute respiratory distress syndrome", "pneumonia", dan "regenerative therapy". Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris atau Indonesia berupa artikel penelitian asli, uji klinis, tinjauan sistematis atau meta-analisis, serta laporan kasus yang relevan dengan biologi maupun aplikasi klinis sel punca paru dan diterbitkan pada jurnal terindeks serta melalui proses telaah sejawat (peer-reviewed). Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak dapat diakses secara penuh (full text), publikasi bukan hasil telaah sejawat, editorial tanpa data primer, serta artikel yang telah ditarik (retracted) dan tidak lagi memiliki relevansi ilmiah pada pembahasan.

Artikel yang diperoleh melalui penelusuran awal selanjutnya diseleksi berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai relevansinya terhadap topik. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian ditelaah secara naratif dan disintesis secara tematik berdasarkan klasifikasi jenis sel punca (embrionik, dewasa, dan perinatal), populasi sel punca spesifik pada saluran napas dan paru (BSC, MSC, dan iPSC), serta aplikasi klinisnya pada masing-masing kelompok penyakit paru yang menjadi fokus tinjauan ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi dan Karakteristik Sel Punca Berdasarkan Asal

Tiga sifat dasar dari sel punca meliputi self-renewal, yaitu kemampuan untuk memperbarui diri; clonogenicity, yaitu kemampuan membentuk koloni dari satu sel; dan multipotensialitas, yaitu kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel. Berdasarkan asalnya, sel punca dibedakan menjadi embryonic stem cell (ESC), adult stem cell (ASC), dan sel punca perinatal.



Gambar 1. Diagram ilustrasi sifat dasar sel punca yang menjalani pembelahan self-renewal dan diferensiasi (Calzetta *et al.*, 2022).

Sel Punca Embrionik (Embryonic Stem Cells, ESC)

Sel punca embrionik merupakan sel punca yang berasal dari massa sel dalam blastokista, struktur awal yang terbentuk sekitar hari ke-5 setelah fertilisasi. ESC hanya mengacu pada periode perkembangan saat blastokista terbentuk dan memungkinkan isolasi serta kultur sel dari inner cell mass (ICM). Sel-sel ini bersifat pluripoten, artinya mampu berdiferensiasi menjadi seluruh tipe sel tubuh dewasa, tetapi tidak totipoten, karena tidak dapat membentuk embrio utuh yang baru.

ICM pada blastokista digunakan untuk kultur sel punca (Bruno *et al.*, 2024). Pembuatan garis sel ESC mengharuskan destruksi blastokista, yang menimbulkan dilema etis. Alternatif yang dikembangkan adalah mengambil satu sel dari ICM untuk kultur, sementara sisa blastokista tetap dapat diimplantasikan.

Sel Punca Dewasa (Adult Stem Cells, ASC)

Adult stem cells (ASC) atau somatic stem cells merupakan sel punca yang terdapat pada jaringan dewasa, bersifat quiescent (tidak aktif secara proliferasi dalam keadaan normal), dan memiliki kapasitas self-renewal serta diferensiasi yang lebih terbatas dibandingkan ESC. Sel punca ini berperan penting dalam mempertahankan homeostasis jaringan dan mengganti sel-sel yang mati akibat proses fisiologis seperti penuaan sel maupun patologis seperti cedera atau peradangan.

Berbagai jenis sel punca dewasa telah berhasil diisolasi dari jaringan tubuh manusia, dengan dua jenis utama sebagai berikut:

1. Hematopoietic stem cell (HSC) merupakan salah satu jenis sel punca yang paling lama digunakan dalam praktik klinik, khususnya untuk terapi penyakit hematologi melalui transplantasi sumsum tulang dan darah tali pusat selama lebih dari 40 tahun.
2. Mesenchymal stem cell (MSC) berasal dari jaringan stroma dan dapat diisolasi hampir dari seluruh jaringan tubuh, dengan niche perivaskular sebagai lokasi alami. MSC memiliki daya tarik besar dalam terapi klinik karena kemampuannya berkembang biak dengan cepat *in vitro*, berdiferensiasi menjadi berbagai tipe jaringan, serta memodulasi respons imun.

MSC menunjukkan fleksibilitas yang tinggi dan menjadi kandidat kuat untuk terapi regeneratif. Saat ini, HSC telah menjadi standar terapi untuk penyakit hematologi, sedangkan MSC banyak diteliti untuk penyakit non-hematologi seperti penyakit kardiovaskular, paru, dan autoimun. Sumber utama ASC yang paling sering digunakan adalah sumsum tulang, dan MSC dari jaringan adiposa kini juga banyak dimanfaatkan karena kemudahan isolasinya. ASC dengan demikian menawarkan pendekatan terapi yang relatif aman, etis, dan multifungsional bagi pengobatan berbagai penyakit degeneratif maupun cedera jaringan.

Sel Punca Perinatal (Perinatal Stem Cells)

Sel punca perinatal merupakan kelompok sel punca yang diperoleh dari jaringan gestasional, terutama umbilical cord, Wharton's jelly, placenta, fetal membranes, dan amniotic fluid. Kelompok sel ini menarik dalam kedokteran regeneratif karena ketersediaannya yang melimpah dan prosedur isolasi yang relatif mudah, mengingat jaringan perinatal umumnya diperoleh dari jaringan postnatal yang sebelumnya dianggap sebagai limbah biologis setelah proses persalinan (Calzetta *et al.*, 2022).

Sel punca perinatal memiliki kemampuan self-renewal dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel, termasuk sel otot, sel saraf, sel tulang, sel lemak, dan sel tulang rawan. Human umbilical cord mesenchymal stem cells juga dilaporkan memiliki imunogenisitas rendah, kapasitas proliferasi tinggi, serta risiko tumorigenesis yang lebih rendah dibandingkan ESC, sehingga menjadikannya alternatif yang menjanjikan.

Sel punca perinatal, terutama yang berasal dari tali pusat dan cairan amnion, layak dijadikan sumber sel punca yang potensial untuk terapi regeneratif paru. Namun, dalam penerapan klinisnya masih diperlukan standardisasi isolasi dan karakterisasi, penilaian keamanan jangka panjang, serta uji klinis berskala besar untuk memastikan efektivitas dan keamanannya pada manusia.

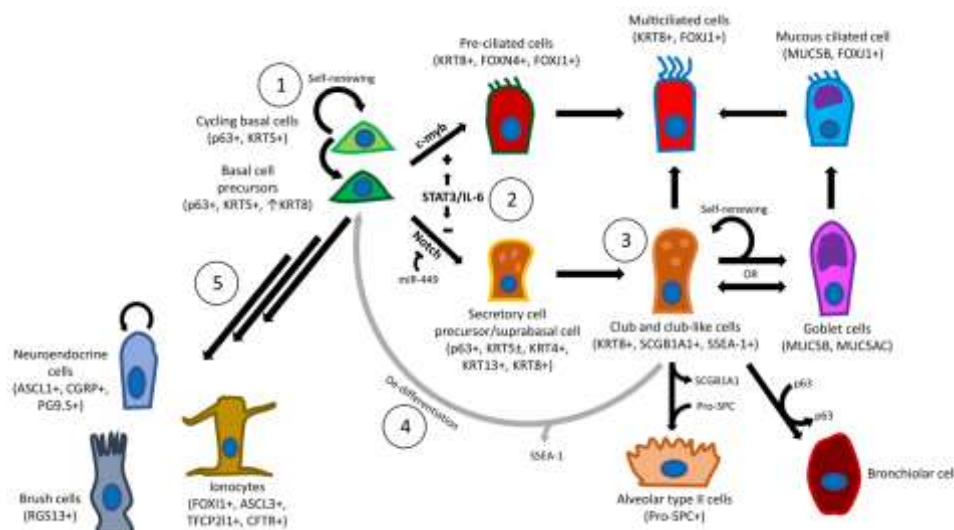
Populasi Sel Punca pada Saluran Napas dan Paru

Sel punca paru memiliki kemampuan memperbaiki diri melalui regenerasi cepat maupun pembentukan jaringan parut, dengan kapasitas regeneratif yang tinggi saat mengalami cedera. Proses ini dapat mengarah pada pemulihan struktur dan fungsi paru yang optimal, atau sebaliknya membentuk jaringan parut yang berujung pada penyakit paru kronik. Populasi sel punca telah berhasil diidentifikasi pada berbagai niche anatomi di sepanjang saluran napas, dengan sel punca basal, sel punca mesenkimal, dan iPSC sebagai populasi yang paling banyak dikaji.

Sel Punca Basal (Basal Stem Cells, BSC)

Sel punca basal merupakan sel punca multipoten berbentuk kuboid yang tersebar terutama di trakea dan bronkus. Sel basal memiliki peran krusial dalam mempertahankan homeostasis epitel dan memiliki sifat menyerupai sel punca, (Parekh *et al.*, 2020) yaitu mampu memperbarui diri dan memproduksi progenitor jangka panjang yang akan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel luminal setelah sekitar dua minggu. Kehilangan sel basal telah dikaitkan dengan terhambatnya proses regenerasi dan terlibat dalam patogenesis sejumlah penyakit paru.

BSC relatif tidak aktif (quiescent) dalam keadaan normal, tetapi akan teraktivasi setelah terjadi cedera, memicu proliferasi dan diferensiasi cepat untuk mengembalikan integritas epitel melalui pembentukan sel sekretori dan bersilia. Terdapat dua subpopulasi BSC dengan profil transkriptomik berbeda, yang masing-masing berperan dalam self-renewal dan dalam diferensiasi. Diferensiasi sel basal diatur oleh berbagai jalur pensinyalan, terutama FGFR2, Notch, Wnt, BMP, dan TGF- β .



Gambar 2. Ilustrasi sel punca basal dan dugaan diferensiasinya pada epitel pseudostratifikasi saluran napas manusia (Parekh *et al.*, 2020).

BSC juga terlibat dalam imunoregulasi. Saat epitel terganggu, BSC merespons rangsangan patogen atau faktor lingkungan dengan mensekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-11, dan TNF, yang mengaktifkan sel dendritik dan sel T serta merekrut makrofag, neutrofil, dan limfosit T. Respons ini berperan dalam patogenesis berbagai penyakit saluran napas, seperti asma.

Aktivasi sistem imun yang berlebihan dapat menyebabkan badai sitokin dan memperburuk kerusakan jaringan. Pada pasien COVID-19, infeksi SARS-CoV-2 dapat mengaktifkan BSC secara berlebihan sehingga memperparah badai sitokin dan kerusakan paru. Paparan asap rokok akut juga dapat meningkatkan beban virus dan menurunkan proliferasi BSC selama infeksi.

Sel Punca Mesenkimal (Mesenchymal Stem Cells, MSC)

MSC merupakan salah satu jenis sel punca dewasa yang paling banyak diteliti dalam kedokteran regeneratif, terutama karena sifat anti-inflamasi, anti-apoptotik, dan regeneratifnya yang kuat. Berbagai studi eksperimental maupun klinis menunjukkan bahwa MSC berpotensi menjadi agen terapi ideal untuk berbagai penyakit paru dengan menurunkan inflamasi dan permeabilitas epitel serta endotel alveolar, meningkatkan pembersihan cairan alveolar, dan mengurangi stres oksidatif jaringan paru.

MSC dapat diisolasi dari berbagai jaringan dewasa seperti sumsum tulang, darah perifer, dan jaringan lemak, maupun jaringan neonatus seperti plasenta, tali pusat, Wharton's jelly, cairan amnion, dan darah tali pusat. MSC memiliki keunggulan berupa prosedur isolasi yang

relatif sederhana, kemampuan imunomodulasi, serta peran penting dalam perbaikan jaringan (Liu *et al.*, 2025).

MSC ditemukan memiliki kemampuan imunomodulasi dengan menekan respons imun bawaan dan adaptif melalui interaksi kompleks dengan berbagai sel imun, termasuk neutrofil, makrofag, sel T, dan sel B. Dengan menstabilkan respons imun yang berlebihan, MSC dapat membantu mengontrol kerusakan jaringan sekunder akibat inflamasi pada ARDS, PPOK, dan COVID-19.

Meskipun demikian, aplikasi klinis MSC masih terhambat oleh validasi klinis yang belum mencapai fase lanjut (sebagian besar masih dalam uji klinis fase I/II), dengan dua kendala utama:

1. Risiko keamanan, meliputi kekhawatiran terkait imunokompatibilitas, potensi tumorigenitas, dan risiko mikroemboli vaskular.
2. Kendala rute pemberian intravena, yang paling sering digunakan namun memiliki efisiensi homing (kemampuan sel menuju jaringan target) yang rendah.

Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles (MSC-EVs) muncul sebagai alternatif yang lebih aman karena memiliki biokompatibilitas tinggi, tidak bersifat karsinogenik, dan tidak menimbulkan respons imun yang merugikan. MSC-EVs bukan sel punca, melainkan produk atau sekretom yang dilepaskan oleh MSC, dan diduga memediasi banyak efek terapeutik MSC melalui transfer molekul bioaktif ke sel target.

Secara keseluruhan, MSC memiliki potensi besar dalam terapi regeneratif paru, namun standardisasi sumber sel, peningkatan efisiensi engraftment, mitigasi risiko tumorigenik dan trombotik, serta pengembangan teknologi MSC-EVs masih menjadi prioritas penelitian ke depan.

Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)

Teknologi iPSC pertama kali diperkenalkan oleh Shinya Yamanaka dan Kazutoshi Takahashi pada tahun 2007. Dengan merekayasa sel somatik dewasa menggunakan kombinasi empat faktor transkripsi utama (OCT4, SOX2, KLF4, dan c-Myc), sel tersebut dapat diprogram ulang menjadi sel pluripoten dengan kemampuan self-renewal tak terbatas dan potensi diferensiasi multipel.

iPSC dapat mengatasi keterbatasan yang ditemukan pada BSC. Karena dapat diisolasi langsung dari sel somatik pasien sendiri, iPSC meminimalisir risiko penolakan imunokompatibilitas. Proses pembuatan iPSC meniru tahapan organogenesis paru embrionik manusia untuk menghasilkan induced basal cells (iBC) melalui pengaturan jalur sinyal seperti TGF- β , Wnt, BMP, FGF, asam retinoat (RA), dan sonic hedgehog, sehingga sel dapat berkembang menjadi berbagai tipe sel epitel paru spesifik, meliputi sel club, sel goblet, sel bersilia, sel alveolar tipe 2 (AT2), dan sel neuroendokrin.

Teknologi iPSC telah terbukti melalui perbaikan mutasi gen CFTR pada iPSC pasien cystic fibrosis, yang berhasil mengembalikan fungsi normal sel. Kemampuan iPSC pasien PPOK untuk berdiferensiasi menjadi berbagai epitel saluran napas fungsional juga membuka peluang terapeutik baru bagi penyakit kronis dan kompleks lainnya, seperti asma berat dan IPF.

Aplikasi Sel Punca pada Penyakit Paru

Penggunaan sel punca dalam bidang pulmonologi berkembang pesat sebagai pendekatan terapi regeneratif untuk berbagai penyakit paru. Berbagai penelitian telah mengevaluasi penggunaan sel punca pada PPOK, cystic fibrosis (CF), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), ARDS, dan COVID-19. Hasil penelitian awal menunjukkan bahwa terapi sel punca dapat membantu memperbaiki fungsi paru, mengurangi inflamasi, dan mendukung regenerasi jaringan yang rusak, meskipun penggunaannya masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan efektivitas, keamanan, serta standardisasi dalam praktik klinis.

Sel Punca pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

PPOK ditandai dengan hambatan aliran udara yang bersifat kronik, progresif, dan tidak reversibel. Sel punca basal sangat dipengaruhi oleh lingkungan mikro akibat paparan asap rokok kronik, yang mengakibatkan hiperplasia sel basal, metaplasia skuamosa, hiperplasia sel goblet, pemendekan silia, hilangnya sel bersilia multipel, dan penurunan fungsi sawar epitel.

Penelitian terkait efikasi terapeutik modalitas transplantasi MSC pada PPOK masih belum menunjukkan hasil yang konklusif. Sebuah uji klinis di Brasil (NCT01110252) yang mengevaluasi infus autologous bone marrow mononuclear cells pada pasien emfisema derajat lanjut melaporkan bahwa prosedur tersebut aman, namun belum mampu memberikan perbaikan fungsi organ yang signifikan. Uji klinis lain yang menggunakan MSC alogenik donor (Prochymal™, NCT00683722) pada pasien PPOK menunjukkan penurunan kadar C-reactive protein (CRP) yang mengindikasikan perbaikan proses inflamasi sistemik, namun tidak diikuti peningkatan fungsi paru maupun kualitas hidup pasien secara objektif. Evaluasi pada pasien emfisema berat yang menjalani infus MSC autolog pasca-operatif lung volume reduction surgery (NCT01306513) menunjukkan ketiadaan efek samping bermakna, tetapi efikasi klinis jangka panjangnya masih dipertanyakan (Golchin, Seyedjafari and Ardeshtyrlajimi, 2020; Liu *et al.*, 2025).

Sel Punca pada Cystic Fibrosis (CF)

Cystic fibrosis (CF) disebabkan oleh mutasi pada gen cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), yang menyebabkan ketidakseimbangan ionik dan penebalan mukus. Akibatnya, mukus menjadi lebih kental dan sulit dibersihkan, memicu infeksi saluran napas berulang, peradangan kronik, dan remodeling struktural saluran napas hingga terjadi obstruksi progresif.

Penerapan iPSC pada penyakit ini berhasil meningkatkan efisiensi penyuntingan gen (gene editing) berbasis CRISPR/Cas9 untuk mengoreksi mutasi seluler pada pasien CF, sehingga berhasil mengembalikan fungsi normal sel.

Sel Punca pada Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

Sel punca MSC banyak diteliti dan diterapkan pada idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), penyakit paru kronik progresif yang ditandai dengan fibrosis luas dan belum memiliki terapi kuratif.12 Uji klinis AETHER berhasil membuktikan keamanan infus intravena bone marrow-MSC (BM-MSC) alogenik pada pasien IPF. Selama periode pemantauan 60 minggu, tidak ditemukan kejadian efek samping serius, dengan penurunan nilai forced vital capacity (FVC)

rata-rata 3,0% dan carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) rata-rata 5,4%, yang berada di bawah ambang batas progresivitas penyakit (Lai and Guo, 2024).

Perbandingan dosis menunjukkan bahwa pasien yang menerima dosis tinggi (10×10^7 sel) mengalami perlambatan progresivitas skor fibrosis pada HRCT dan laju penurunan DLCO yang lebih landai dibandingkan kelompok dosis rendah (2×10^7 sel). Studi translasi pada pasien silikosis yang diberikan infus BM-MSc autolog (2×10^6 sel/kg) yang telah ditransfeksi dengan vektor cDNA HGF menunjukkan perbaikan gejala klinis, fungsi paru, serta marker imunologi setelah 6 bulan, sekaligus mengonfirmasi keamanan penggunaan MSC yang telah dimodifikasi secara genetik.

Mayoritas uji klinis saat ini masih berada pada fase awal yang berfokus pada evaluasi keamanan, kelayakan (feasibility), dan tolerabilitas, dengan keterbatasan berupa ukuran sampel kecil serta ketiadaan metode randomisasi atau kontrol plasebo.

Sel Punca pada COVID-19

COVID-19 diketahui dapat memicu reaksi imun berlebihan berupa badai sitokin, yang menyebabkan kerusakan jaringan paru. MSC ditemukan dapat menekan pelepasan berlebihan sitokin serta merangsang perbaikan jaringan endogen. Setelah pemberian secara intravena, sebagian MSC akan terperangkap di paru, yang dalam konteks COVID-19 justru menguntungkan karena dapat memperbaiki mikrolingkungan paru, melindungi sel epitel alveolar, mencegah fibrosis paru, serta memperbaiki disfungsi paru dan pneumonia.

Salah satu laporan kasus pertama mengenai penerapan MSC untuk COVID-19 berasal dari Tiongkok, pada seorang pasien perempuan usia 65 tahun dalam kondisi kritis akibat infeksi SARS-CoV-2. Setelah kondisi memburuk meski telah mendapat terapi standar, pasien diberikan terapi MSC tali pusat sebanyak tiga kali dengan dosis 5×10^7 sel, disertai $\alpha 1$ -thymosin. Setelah injeksi kedua, parameter klinis pasien menunjukkan perbaikan signifikan, termasuk peningkatan albumin serum, penurunan CRP dan ALT/AST, normalisasi jumlah leukosit dan neutrofil, serta peningkatan limfosit dan sel T CD3⁺, CD4⁺, dan CD8⁺. Pasien berhasil lepas ventilator dua hari setelah injeksi ketiga serta dipulangkan dari ICU (Yang *et al.*, 2021).

Hasil serupa dilaporkan dalam penelitian kolaboratif Tiongkok–Amerika Serikat yang melibatkan 7 pasien pneumonia COVID-19. Setelah transplantasi MSC, gejala klinis membaik signifikan dalam dua hari, dan dua pasien dengan kondisi ringan dapat dipulangkan dalam waktu 10 hari, disertai peningkatan limfosit perifer dan penurunan sel imun proinflamasi (Liang *et al.*, 2020). Temuan-temuan ini menunjukkan potensi MSC sebagai pendekatan yang aman dan efektif untuk menangani pneumonia berat akibat COVID-19, terutama pada pasien dengan kondisi kritis.

Sel Punca pada Pneumonia dan ARDS

Berbagai studi menyoroti penggunaan umbilical cord-mesenchymal stem cells (UC-MSCs) pada penyakit pneumonia dan ARDS sebagai salah satu sumber yang paling poten karena memiliki kapasitas regulasi imun yang superior, kemampuan sekresi agen antimikroba, serta rekam jejak keamanan yang baik pada administrasi intravena. Mekanisme UC-MSCs dalam mengurangi proses inflamasi akut di paru dilakukan melalui supresi jalur innate immune response, yaitu menekan infiltrasi berlebih sel imun makrofag dan neutrofil, serta menghambat

sekresi sitokin pro-inflamasi. Secara *in vivo*, UC-MSCs ditemukan dapat memblokir langsung jalur aksis TLR4/NF- κ B/NLRP3, serupa dengan mekanisme kerja kortikosteroid standar seperti deksametason (Leng *et al.*, 2020).

Penelitian UC-MSCs sejauh ini banyak memanfaatkan pemodelan hewan *in vivo*. Di samping model rodentia konvensional, zebrafish (*Danio rerio*) kini mulai banyak digunakan sebagai model pneumonia bakterial karena efisiensi biaya dan kemiripan genetik yang tinggi dengan genom manusia. Melalui model ini, ditemukan korelasi positif yang bersifat dose-dependent pada terapi UC-MSCs, dengan dosis tinggi menunjukkan penurunan ekspresi gen dan protein inflamasi (TLR4, p65, dan NLRP3) yang lebih signifikan dibandingkan dosis rendah (Chen *et al.*, 2025). Namun demikian, penerapan UC-MSCs ini masih perlu diteliti lebih lanjut karena bukti yang tersedia masih terbatas pada model zebrafish dan belum diuji pada manusia secara utuh.

Tabel 1. Ringkasan Penelitian Terkini Sel Punca pada Penyakit Paru

Penyakit Paru	Jenis Sel Punca	Fase Klinis Terbaru	Referensi
IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)	BM-MSCs (sumsum tulang); AD-MSCs (lemak); UC-MSCs (tali pusat); PL-MSCs (plasenta)	Fase I/II	Glassberg IC, dkk. ²⁰ (2017)
PPOK	BM-MSCs	Fase I/II	Weiss DJ, dkk. ²¹ (2013)
COVID-19	BM-MSCs; AD-MSCs; UC-MSCs	Fase I/II	Lanzoni G, dkk. ²² (2021)
Pneumonia Bakterial	UC-MSCs	Preklinis s.d. Fase I	Chen X, dkk. ¹⁹ (2025)
CF (Cystic Fibrosis)	BM-MSCs; UC-MSCs	Preklinis s.d. Fase I (awal)	Yang S, dkk. ¹⁶ (2021)

Perkembangan terapi sel punca telah memasuki tahap translasi klinis terhadap manusia, dengan mayoritas studi berfokus pada evaluasi keamanan dan tolerabilitas awal melalui uji klinis fase I dan II. Intervensi ini utamanya ditujukan untuk penyakit paru dengan mortalitas tinggi, seperti ARDS, COVID-19 berat, PPOK, dan IPF. Pada kasus IPF, keamanan alogenik MSC yang diisolasi dari sumsum tulang, plasenta, maupun jaringan adiposa telah dikonfirmasi melalui uji klinis fase awal, termasuk AETHER phase I trial yang menunjukkan profil tolerabilitas baik tanpa efek samping berat.

Pada ARDS dan COVID-19 berat, MSC dimanfaatkan karena kapasitas imunomodulator dan antiinflamasinya yang mampu menurunkan mediator inflamasi serta memperbaiki indeks oksigenasi jaringan. Selain MSC, uji first-in-human terhadap transplantasi autologus sel progenitor paru p63+ pada pasien penyakit paru interstisial turut membuktikan prosedur yang aman dan potensial dalam meregenerasi epitel. Namun, terlepas dari berbagai hasil awal yang menjanjikan tersebut, hingga saat ini belum terdapat uji klinis fase III berskala besar yang mampu memberikan bukti ilmiah kokoh untuk mengadopsi terapi sel punca sebagai modalitas rutin dalam praktik klinis sehari-hari.

Temuan pada tinjauan ini menunjukkan pola yang konsisten lintas jenis sel punca dan jenis penyakit paru: MSC—baik yang berasal dari sumsum tulang, jaringan adiposa, maupun tali pusat—secara umum bekerja melalui mekanisme imunomodulasi dan parakrin, sedangkan BSC dan iPSC lebih berperan dalam regenerasi struktural epitel saluran napas. Kesamaan mekanisme imunomodulasi ini menjelaskan mengapa MSC diteliti secara luas pada kondisi inflamasi akut (ARDS, COVID-19) maupun kronik (PPOK, IPF), meskipun besaran efek klinisnya berbeda-beda pada tiap kondisi.

Meskipun perkembangan terapi sel punca pada penyakit paru menunjukkan hasil yang menjanjikan, penerapannya dalam praktik klinis masih menghadapi berbagai kendala. Sebagian besar penelitian masih berada pada tahap uji klinis awal sehingga efektivitas jangka panjangnya belum dapat dipastikan. Tantangan yang perlu diatasi meliputi variasi karakteristik sel dari setiap donor, rendahnya kemampuan sel mencapai dan bertahan pada jaringan paru yang mengalami kerusakan, serta potensi risiko seperti tumorigenesis dan gangguan vaskular. Standardisasi proses isolasi, kultur, dan penyimpanan sel juga masih menjadi perhatian utama, di samping kebutuhan akan uji klinis fase III berskala besar dengan desain acak dan terkontrol untuk memastikan keamanan serta efektivitas jangka panjang.

Pengembangan MSC-EVs sebagai produk aselular turunan MSC juga membuka arah penelitian baru yang berpotensi mengurangi risiko keamanan terkait pemberian sel hidup, sementara teknologi iPSC menawarkan peluang terapi yang bersifat personal dan spesifik-pasien. Ke depan, integrasi antara optimalisasi dosis, rute pemberian, waktu intervensi, serta pemilihan jenis sel punca yang paling sesuai dengan karakteristik masing-masing penyakit paru akan menjadi kunci keberhasilan translasi terapi sel punca ke praktik klinis rutin.

Sebagai tinjauan pustaka naratif, telaah ini memiliki keterbatasan berupa potensi bias seleksi literatur dan tidak dilakukannya penilaian kualitas metodologis studi secara sistematis sebagaimana pada tinjauan sistematis atau meta-analisis. Oleh karena itu, temuan yang disajikan perlu diinterpretasikan sebagai gambaran umum tren penelitian terkini, bukan sebagai bukti definitif tingkat tinggi untuk pengambilan keputusan klinis.

KESIMPULAN

Sel punca paru terdiri dari beberapa jenis utama, yaitu BSC, MSC, dan iPSC, yang masing-masing memiliki karakteristik dan peran berbeda dalam menjaga homeostasis serta regenerasi jaringan paru. Pemahaman terhadap karakteristik setiap jenis sel punca menjadi dasar pengembangan terapi regeneratif.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sel punca memiliki potensi sebagai terapi pada PPOK, cystic fibrosis, IPF, COVID-19, dan ARDS melalui mekanisme regenerasi jaringan, imunomodulasi, serta perbaikan fungsi epitel paru. Namun, manfaat klinis jangka panjangnya masih memerlukan pembuktian lebih lanjut melalui penelitian yang lebih besar.

Meskipun menjanjikan, penerapan terapi sel punca masih menghadapi berbagai tantangan, seperti rendahnya efisiensi engraftment, heterogenitas donor, risiko keamanan, serta keterbatasan bukti dari uji klinis fase lanjut. Oleh karena itu, diperlukan standardisasi metode dan penelitian lanjutan sebelum terapi ini dapat digunakan secara luas dalam praktik klinis.

REFERENSI

- Al Abbar, A. *et al.* (2020) 'Induced pluripotent stem cells: Reprogramming platforms and applications in cell replacement therapy', *BioResearch Open Access*, 9(1), pp. 121–136. Available at: <https://doi.org/10.1089/biores.2019.0046>.
- Bruno, A. *et al.* (2024) 'Perinatal tissue-derived stem cells: An emerging therapeutic strategy for challenging neurodegenerative diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), p. 976. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms25020976>.
- Calzetta, L. *et al.* (2022) 'Stem cell-based regenerative therapy and derived products in COPD: A systematic review and meta-analysis', *Cells*, 11(11), p. 1797. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells11111797>.

- Chagastelles, P.C. and Nardi, N.B. (2011) 'Biology of stem cells: An overview', *Kidney International Supplements*, 1(3), pp. 63–67.
- Chen, X. *et al.* (2025) 'Umbilical cord stem cells therapy against bacterial pneumonia based on a zebrafish pneumonia model', *Frontiers in Pharmacology*, 16, p. 1546193. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1546193>.
- Crane, A.M. *et al.* (2015) 'Targeted correction and restored function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells', *Stem Cell Reports*, 4(4), pp. 569–577. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.02.005>.
- Dölarslan, M. (2023) 'CRISPR-Cas9 mediated gene correction of CFTR mutations in cystic fibrosis: Evaluating efficacy, safety, and long-term outcomes in patient-derived lung organoids', *SHIFAA*, 1(1), pp. 41–47.
- Drazen, J.M. (2018) 'Retraction: Kajstura J, et al. Evidence for human lung stem cells', *New England Journal of Medicine*, 379(19), p. 1870.
- Golchin, A., Seyedjafari, E. and Ardeshtyrlajimi, A. (2020) 'Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or future', *Stem Cell Reviews and Reports*, 16(3), pp. 427–433. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w>.
- Hynds, R.E. *et al.* (2024) 'Stem cells, cell therapies, and bioengineering in lung biology and diseases 2023', *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 327(3), pp. L327–L340. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00052.2024>.
- Kim, C.F. *et al.* (2005) 'Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer', *Cell*, 121(6), pp. 823–835. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.03.032>.
- Lai, S. and Guo, Z. (2024) 'Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: Mesenchymal stem cells as a promising treatment option', *Stem Cell Research & Therapy*, 15(1), p. 312. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03940-9>.
- Leng, Z. *et al.* (2020) 'Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia', *Aging and Disease*, 11(2), pp. 216–228. Available at: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>.
- Liang, B. *et al.* (2020) 'Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report', *Medicine*, 99(31), p. e21429. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021429>.
- Liu, X. *et al.* (2025) 'Airway basal stem cell therapy for lung diseases: An emerging regenerative medicine strategy', *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), p. 29. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04152-5>.
- Lu, W. *et al.* (2024) 'Efficacy and safety of mesenchymal stem cells therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Journal of Translational Medicine*, 22(1), p. 550. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05358-6>.
- Parekh, K.R. *et al.* (2020) 'Stem cells and lung regeneration', *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 319(4), pp. C675–C693. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00036.2020>.
- Qu, W. *et al.* (2023) 'Advances in stem cell therapy for lung regeneration', *Stem Cell Research & Therapy*, 14(1), p. 185.
- Yang, S. *et al.* (2021) 'Therapeutic applications of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p. 639657. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.639657>.