

CARDIAC STEM CELL DENGAN INDUKSI TNFR1-BLOCKER DAN NRG-1/ERB-B4 SEBAGAI TERAPI PEREMAJAAN GAGAL JANTUNG AKIBAT PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK

Aiman Hilmi Asaduddin,¹ Alya Sabilah Siregar,¹ 'Aininna 'Izzah Zafira,¹ Farah Nur Adiba,¹ Annisa Syarifa Istighfarini,¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Aiman Hilmi Asaduddin

Email Korespondensi:

aimanhilmi01@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 13 Agustus 2021

Selesai revisi: 1 November 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.442

Pendahuluan: Gagal jantung merupakan sindrom klinis kompleks karena kelainan jantung. Insidensi gagal jantung dapat mencapai 37,7 juta pada 2010. Riset meta-analisis menunjukkan *Cardiacstem cell* (CSC) dapat meningkatkan fungsi jantung. Terapi menggunakan CSC pada gagal jantung dapat dioptimalisasi dengan induksi komponen *Tumor Necrosis Factor- α receptor type-1* (TNFR1)-Blocker dan Neuregulin-1 (NRG-1)/Erb-B4. *Literature review* ini memiliki tujuan mengetahui potensi CSC pada gagal jantung dan pengaruh induksi TNFR1-Blocker dan NRG-1/Erb-B4 dalam optimalisasi terapi CSC.

Metode: Metode yang digunakan adalah pencarian melalui database ilmiah sciencedirect, NCBI, dan google scholar dengan kata kunci CSC, TNFR1-Blocker, NRG-1/Erb-B4, dan Gagal Jantung. Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk mengeliminasi jurnal yang tidak berkaitan dan didapatkan 39 jurnal. Jurnal yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif.

Pembahasan: CSC dapat berdiferensiasi menjadi tiga komponen *lineage* utama pada jantung, yaitu kardiomyosit, sel endotel, dan otot polos. Komponen tersebut merupakan struktur yang penting dalam terapi peremajaan jantung. Ekspresi TNFR1 mengalami peningkatan untuk kasus gagal jantung. Disamping itu, TNF- α berperan pada disfungsi kontraktile, memicu hipertrofi jantung, dan menginduksi apoptosis miosit jantung. Interaksi TNF- α dan TNFR1 menyebabkan apoptosis melalui *Receptor Interacting Protein 1* (RIP1) dan menghambat proliferasi dari CSC. Oleh karena itu, blokade TNFR1 berpotensi mencegah terjadinya apoptosis dan memicu terjadinya proliferasi. Ditambah, NRG-1 memiliki peran dalam sejumlah mekanisme seluler melalui *Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4* (ErbB4). NRG-1/Erb-B4 dapat menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel kardiomyosit dari *stem cell* dan dapat meningkatkan mobilitas dan menghambat apoptosis melalui pengaktifan jalur PI3K/Akt.

Simpulan: Induksi TNFR1-blocker dan NRG1/Erb-B4 berpotensi dalam optimalisasi CSC pada terapi peremajaan gagal jantung akibat IHD

Kata Kunci: CSC, TNFR1-Blocker, NRG-1/Erb-B4, Gagal Jantung

CARDIAC STEM CELL WITH TNFR1-BLOCKER AND NRG-1/ERB-B4 INDUCTION AS A REJUVENATION THERAPY OF HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE

ABSTRACT

Introduction: Heart Failure (HF) is a complex clinical syndrome because of cardiac abnormalities. The incidence of heart failure could reach 37.7 million in 2010. Meta-analysis research showed that stem cell can improve cardiac function. Cardiac stem cell (CSC) therapy on HF can be optimized using Tumor Necrosis Factor- α receptor type-1 (TNFR1)-Blocker and Neuregulin-1 (NRG-1)/ Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (Erb- B4)induction. Thus, the aims of this literature review are to determine CSC potency on HF and TNFR1-Blocker and NRG-1/Erb-B4 effects on CSC therapy optimization.

Method: The method used was a search through the scientific database of sciencedirect, NCBI, and google scholar with the keywords CSC, TNFR1-Blocker, NRG-1/Erb-B4, and Heart Failure. Inclusion and exclusion criteria were used to eliminate unrelated journals and obtained 39 journals. The journals obtained were then analyzed descriptively.

Discussion: CSC could differentiate into three major cardiac lineage, cardiomyocyte, endothelial cell, and smooth muscle cell. Those components are essential for cardiac rejuvenation therapy. Expression level of TNFR1 was significantly increased in ischemic HF. Besides, TNF- α have a role for contractile dysfunction and induce hypertrophy and apoptosis of cardiac myocyte. Interaction between TNF- α and TNFR1 led to apoptosis via Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) and inhibited CSC proliferation. Thus, TNFR1 blockade will potentially leads to apoptosis prevention and induce proliferation. In the other hand, NRG-1 proved to plays some cellular mechanism via Erb-B4. NRG-1/Erb-B4 also could increase cell mobility and inhibit apoptosis via activation of PI3K/Akt.

Conclusion: TNFR1-blocker and NRG1/Erb-B4 induction have potential role to optimized CSC rejuvenating therapy on heart failure due to IHD

Keywords: CSC, TNFR1-Blocker, NRG1/Erb-B4, Heart Failure

1. PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah suatu penyakit yang menjadi inti permasalahan kesehatan global karena jumlah penderitanya terus meningkat setiap tahun. Jumlah kasus gagal jantung pada tahun 2010 mencapai 37,7 juta penderita.^[1] Berdasarkan jurnal *American Heart Association* (AHA), jumlah kasus terjadinya gagal jantung diperkirakan akan meningkat hingga 46% pada 2012 sampai 2030.^[2] Gagal jantung adalah bentuk kondisi kronis dari berbagai penyakit jantung. AHA mengartikan gagal jantung sebagai sindrom klinis kompleks yang disebabkan oleh gangguan struktural atau fungsional dari pengisian ventrikel atau pengeluaran darah pada jantung.^[3] Gagal jantung memiliki penyebab yang multifaktorial, dua pertiga diantaranya dikaitkan dengan penyakit jantung iskemik (*Ischemic Heart Disease/IHD*), penyakit paru obstruktif kronik,

hipertensi, dan penyakit jantung rematik.^[4,5]

Usia termasuk dalam salah satu faktor risiko gagal jantung. Pengaruh usia pada pasien geriatri dapat memengaruhi relaksasi dan pengembangan miokardium kelistrikan jantung dan saraf, serta faktor komorbid berupa hipertensi dan IHD yang dapat meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung.^[3,6,7] Lebih dari 50% penderita gagal jantung akan meninggal dalam jangka waktu 5 tahun^[8], sehingga penanganan dan manajemen jangka panjang perlu dilakukan untuk mencegah progresivitas penyakit ini.

Di sisi lain, *Stem Cell* merupakan salah satu terapi yang dianggap efektif untuk manajemen berbagai penyakit jantung. Dari uji klinis pertama pada manusia hingga berkembang menjadi uji klinis *multicenter*, >200 uji klinis dan 50 meta-analisis, telah menunjukkan bagaimana *stem cell* dapat menaikkan fungsi jantung dan telah menjadi arahan

untuk penelitian dengan pendekatan yang paling efektif.^[9]

Prinsip kerja *cardiac stem cell* (CSC) yaitu dengan menstimulasi regenerasi dari miokardium (otot jantung) yang telah mengalami kerusakan.^[10] Terapi berbasis sel ini mempromosikan regenerasi jaringan melalui trans-diferensiasi jaringan langsung, pensinyalan secara parakrin, serta mempromosikan neoangiogenesis.^[11] *Stem cell* juga termasuk terapi yang diandalkan dalam manajemen gagal jantung akibat IHD. Faktor risiko utama dari gagal jantung adalah hipertrofi jantung yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan ukuran dari kardiomyosit (sel otot jantung). Kardiomyosit merupakan pengisi utama massa jantung dan telah terbukti menjadi kontributor utama pada kasus disfungsi kontraktilitas.^[12] Salah satu target terapi yang berkembang untuk IHD lanjutan adalah pembedahan regeneratif, yaitu dengan transplantasi sel-sel progenitor imatur ke dalam jantung yang rusak dengan harapan bahwa sel-sel ini akan menghasilkan pembuluh darah dan sel-sel otot jantung yang baru.^[13]

Saat ini penuaan pada sel jantung merupakan salah satu faktor risiko dominan untuk pengembangan penyakit kardiovaskular.^[14] Namun, jantung manusia hanya memiliki kapasitas yang sangat minimal untuk melakukan regenerasi kardiomyosit, yaitu kurang dari 1% per tahun.^[15] Penuaan sel jantung dipengaruhi oleh beberapa mekanisme molekuler. Semakin tua usia jantung, regulasi terhadap nutrisi dan sinyal pertumbuhan akan semakin menurun sehingga proliferasi sel jantung menjadi berkurang.^[14]

Produksi *mitochondrial Reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan juga mempengaruhi penuaan sel. ROS dapat merusak DNA mitokondria dan menyebabkan terjadinya penurunan fungsi seluler serta organ^[14] sehingga terapi peremajaan diperlukan untuk memulihkan kerusakan jaringan dan organ akibat penuaan sel.^[16] Pengembangan *stem cell* berupa CSC yang distimulasi secara lokal dapat menghentikan efek buruk penuaan pada jantung^[16] sehingga berpotensi sebagai

strategi baru pada manajemen gagal jantung akibat IHD pada geriatri.

Terapi CSC dapat dioptimalisasi dengan induksi komponen TNFR1-Blocker dan Neuregulin-1 (NRG-1). Salah satu patofisiologi penting pada gagal jantung adalah apoptosis, ekstrinsik maupun intrinsik. Apoptosis berperan penting pada hilangnya sel miosit pasien pasca *Acute myocardial infarction* (AMI) dan perjalanannya menuju gagal jantung (*heart failure*).^[17] Rusaknya *cardiomyocytes* dalam jumlah banyak karena apoptosis dan tidak beregenerasi, menjadi determinan morbiditas dan mortalitas pasien.^[18] Apabila proses apoptosis dapat dicegah, hal ini dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel (*cell survival*) dan menekan terjadinya disfungsi sel.^[19] Salah satu kunci inisiasi apoptosis jalur ekstrinsik ada pada *death ligand* (TNF- α) dan *death receptor* (*Tumor Necrosis Factor- α Receptor*). Interaksi keduanya memicu rekrutmen *death domain* (e.g., *Fas-associated death domain* (FADD)), yang mengaktifasi caspase-8 dan rangkaian efek selanjutnya hingga proses apoptosis ekstrinsik dimulai.^[18] Induksi TNFR1-blocker pada CSC diharapkan mampu menekan terjadinya kematian sel jantung (kardiomyosit) akibat apoptosis ekstrinsik. Sedangkan, NRG-1/Erb-B4 diharapkan mampu meningkatkan diferensiasi dan proliferasi miosit jantung, serta menurunkan apoptosis baik *in vitro* maupun *in vivo*.^[20,21] Induksi keduanya diharapkan dapat menambah efektivitas terapi *cardiac stem cell* (CSC) dalam manajemen gagal jantung akibat IHD.

2. METODE

Metode pada penelusuran *literature review* ini menggunakan kata kunci *Medical Subject Headings* (yaitu CSC, TNFR1-Blocker, NRG1/Erb-B4, dan *Heart Failure*) dan *boolean operator*. Pencarian literasi dilakukan menggunakan mesin pencari berupa Google scholar, ScienceDirect, Researchgate, dan *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Kriteria inklusi yang digunakan pada *literature* ini ialah jurnal penelitian *evidence based medicine* serta penelitian dengan tipe eksperimental, baik secara *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, dan

penelitian klinis dengan ketentuan publikasi dalam jangka waktu 10 tahun terakhir dan terdapat minimal 2 kata kunci dari *literature review* ini. Kriteria eksklusi pada literatur ini adalah jurnal penelitian di luar publikasi dalam 10 tahun terakhir. Dari hasil pencarian literasi dengan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 39 jurnal yang digunakan. Jurnal yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif.

3. PEMBAHASAN

3.1 *Stem Cell* pada Manajemen Gagal Jantung Akibat IHD

Gagal jantung memiliki etiologi terpenting yaitu *Ischemic Heart Disease* (IHD) dengan prevalensi yang tinggi. Transplantasi organ dinilai tidak efektif sebagai terapi definitif gagal jantung karena jumlah suplai organ terbatas, kemungkinan *organ rejection*, dan faktor lain. Metode *cell transplantation* pada terapi *stem cell* dianggap memiliki potensi yang baik karena profil keamanan serta mekanisme *cellular reprogramming* yang baik.^[25] Strategi *cellular reprogramming* pada terapi ini memudahkan kontrol perilaku sel^[25], dan memberikan efek parakrin^[26]. Fungsi tersebut dapat meningkatkan fungsi ventrikuler, mengembalikan fungsi miokard, *ejection fraction*, meningkatkan proliferasi sel, mengecilkan ukuran infark^[27], serta mencegah apoptosis.^[26] Selain itu, dari berbagai percobaan menggunakan hewan telah membuktikan bahwa *stem cell* dapat menghasilkan kardiomyosit serta pembuluh darah koroner baru sehingga *cardiac stem cell* sangat direkomendasikan untuk kasus gagal jantung akibat IHD yang penyebab utamanya adalah minimnya suplai oksigen ke jantung karena terjadi gangguan di pembuluh darah.^[13]

Dalam transplantasi sel *intracardiac*, dibutuhkan tipe *stem cell* yang mudah berkembang ketika dilakukan transplantasi autologous^[28], memenuhi kebutuhan *immunosuppression*, menyebar dengan cepat pada kultur *in vitro*, diferensiasi spesifik menjadi *cardiomyocytes*, dan *clonogenic* (membentuk koloni yang identik).^[25] *Stem cell* dikategorikan dalam beberapa jenis dari segi anatomi, fungsi, *cell surface marker*, ekspresi protein, dan faktor transkripsi. Namun,

secara umum *stem cell* diklasifikasikan berdasar sumber atau asal mendapatkannya.^[13]

Cardiac Stem Cell (CSC) adalah sel-sel progenitor spesifik pada jaringan jantung. Pada terapi CSC, sel punca memperbaiki jantung secara langsung (*direct*) dan tidak langsung (*indirect*). Perbaikan jantung langsung (*direct*) merupakan penggantian miokardium yang hilang dengan CSC yang ditransplantasikan. CSC yang ditransplantasikan ini dapat membelah diri secara simetris untuk menghasilkan lebih banyak sel punca klonogenik atau secara asimetris dapat menghasilkan sel punca klonogenik dan sel yang akan berdiferensiasi menjadi jaringan jantung. Sementara itu, perbaikan jantung tidak langsung (*indirect*) merupakan kemampuan CSC dalam memperbaiki miokard dengan cara merekrut progenitor endogen melalui efek yang dimediasi parakrin tanpa perlu adanya *engraftment* jangka panjang dari sel yang ditransplantasi. Mekanisme seluler tersebut efektif digunakan dalam gagal jantung akibat IHD.^[22]

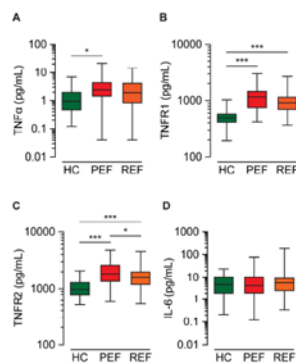
3.2 Peran TNFR1-Blocker pada *Cardiac Stem Cells*

Stem cell dan sel hematopoietik memiliki kemampuan regenerasi dan diferensiasi yang sangat tinggi, sehingga sel ini dapat berdiferensiasi menjadi bentuk sel lain, termasuk kardiomyosit. Oleh karena itu, beberapa tahun terakhir, studi mengenai *stem cell* dan hematopoietic progenitor cells untuk menggantikan kerusakan pada sel jantung menjadi sangat populer.^[29]

Reaksi inflamasi berperan terhadap perubahan patologi kardiomyosit yang merupakan ciri khas dari penyakit jantung iskemik, salah satunya infark miokard, yang mana apabila tidak tertangani dapat berkembang lebih lanjut menjadi gagal jantung.^[29] Dari penelitian yang telah dilakukan, ditemukan bahwa sitokin inflamasi dapat menghambat diferensiasi dan fungsi CSC.^[24] TNF- α merupakan sitokin bersifat pleiotropik yang dapat meregulasi ekspresi mediator inflamasi lainnya seperti interleukin (IL) 1 dan IL-6.^[20] Pada kasus gagal jantung akibat IHD, TNF- α berkontribusi pada disfungsi kontraktal,

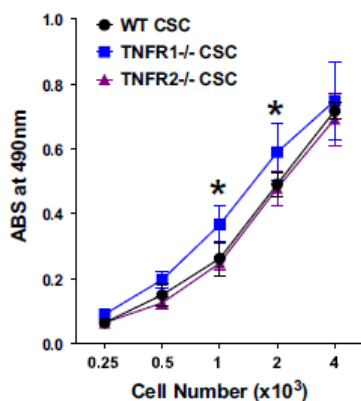
memicu hipertrofi jantung, dan menginduksi apoptosis miosit jantung, memediasi apoptosis pada kardiomyosit neonatal, menstimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen.^[20,31]

Efek TNF- α dimediasi melalui dua reseptor transmembran, yaitu reseptor tipe 1 (TNFR1) terletak pada kromosom 12p13 dan Reseptor tipe 2 (TNFR2) yang terletak pada kromosom 1p36.2.^[24,31] Soluble TNF (sTNF) lebih efektif mengikat TNFR1, sedangkan TNF yang terikat membran (mTNF) adalah ligan utama untuk TNFR2.^[24] TNFR1 banyak diekspresikan pada sel berinti termasuk kardiomyosit, sedangkan ekspresi TNFR2 banyak ditemukan terutama pada sel endotel dan sel imun.^[24]



Gambar 1. Level TNFR1 dan TNFR2 mengalami peningkatan pada kasus gagal jantung^[23]

Penelitian dengan model analisis biomarker plasma menggunakan kit ELISA mendapatkan hasil bahwa level TNFR1 dan TNFR2 mengalami peningkatan untuk kasus gagal jantung (gambar 1).^[23]



Gambar 2. Proliferasi WT CSC, TNFR1^{-/-} CSC, dan TNFR2^{-/-} CSC^[24]

Selain itu, induksi TNFR1 juga dapat menghambat proliferasi dari CSC. Uji proliferasi yang menggunakan *Colorimetric dehydrogenase enzyme-based MTS assay (celltiter 96 Aqueous, Promega)* menunjukkan peningkatan proliferasi TNFR1 yang lebih kecil dibandingkan dengan *wild-type* (WT) dan TNFR2 / CSC (Gambar 2).^[24] Dari data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pensinyalan TNFR1 menghambat proliferasi CSC.

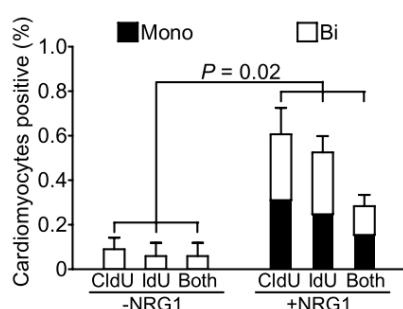
Arsalan *et al* menemukan bahwa TNF- α yang berinteraksi dengan TNFR1 dapat menginduksi sekresi protein penyebab apoptosis dengan ketergantungan *Receptor Interacting Protein 1* (RIP1), sehingga aktivasi dari TNFR1 dapat diblokade untuk mencegah terjadinya apoptosis.^[32] Interaksi TNFR1 dan TNF- α menyebabkan TRADD (TNFR1-associated death domain) mengikat Fas-associated protein with death domain (FADD), yang kemudian merekrut caspase-8.^[33] Konsentrasi tinggi dari caspase-8 menginduksi aktivasi autoproteolytic dan selanjutnya membelah caspase efektor, sehingga memediasi terjadinya apoptosis sel.^[33] Penelitian lain menyebutkan bahwa TNFR1 berperan sebagai faktor pencetus terjadinya gagal jantung, sehingga sering menjadi biomarker untuk mencari faktor resiko gagal jantung.^[23] Sementara itu, TNFR2 merupakan biomarker yang lebih baik digunakan untuk mengukur tingkat keparahan dari gagal jantung itu sendiri.^[23]

Peran lain dari TNFR1 yaitu menghambat program gen kardiomiogenik selama diferensiasi CSC secara *in vitro* dan memfasilitasi sel otot polos dan sel endotel.^[24] Ikatan antara TNF- α dan TNFR1 dapat membentuk trimer dan menyebabkan terjadinya perubahan konformasi yang menginduksi terjadinya disosiasi protein penghambat *Silencer of Death Domain* (SODD) sehingga disosiasi ini dapat menyebabkan TRADD (TNFR1-associated death domain) mengikat ke domain kematian sel dan *Mitogen-activated Protein Kinase* (MAPK).^[33] Di

antara tiga kaskade utama MAPK utama, TNF- α menginduksi aktivasi terkuat dari *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) yang responsif terhadap rangsangan stres serta mengaktifkan faktor transkripsi (seperti *c-Jun* dan faktor transkripsi 2 yang terlibat dalam proses penghambatan diferensiasi sel.^[33] Maka, TNFR1-Blocker diperlukan untuk meningkatkan efektivitas CSC sebagai salah satu terapi untuk kasus gagal jantung akibat IHD.

3.3 Peran NRG1/Erb-B4 pada Cardiac Stem Cells

Neuregulin-1 (NRG-1) merupakan sebuah faktor pertumbuhan yang berperan dalam sejumlah mekanisme seluler melalui pensinyalan parakrin dan juxtacrine melalui reseptor tirosin kinase yang disebut *Erythroblastic leukemia viral oncogene homologs* (ErbBs) dari golongan *Epidermal Growth Factor Receptors* (EGFR).^[34]



Gambar 3. Pengaruh NRG1 pada Proliferasi dan Diferensiasi Kardiomyosit^[21],

Penelitian terdahulu telah menyebutkan bahwa NRG-1/Erb-B4 memiliki peran dalam menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel kardiomyosit (gambar 3)^[21]

Penelitian dengan pemetaan *optical fate* secara *in vitro* menunjukkan bahwa NRG1 dapat menginduksi diferensiasi kardiomyosit untuk kembali ke siklus sel. Data tersebut menginterpretasikan NRG1 dapat menstimulasi sebagian besar kardiomyosit mononuklear untuk bereplikasi.^[21] NRG1 juga dapat menstimulasi pertumbuhan *Human Embryonic Stem Cell* (hESC) sel kardiomyosit dari pengamatan perluasan area sel pada pewarnaan *Immunofluorescence*.^[35] Penelitian oleh

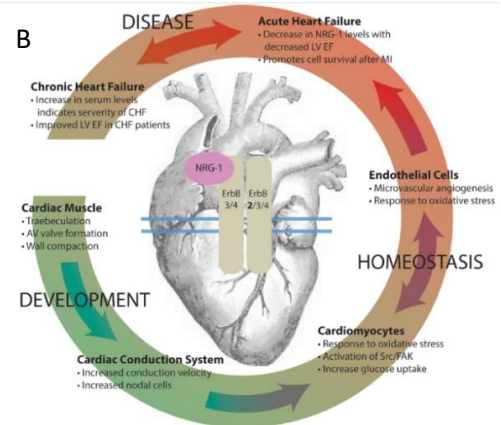
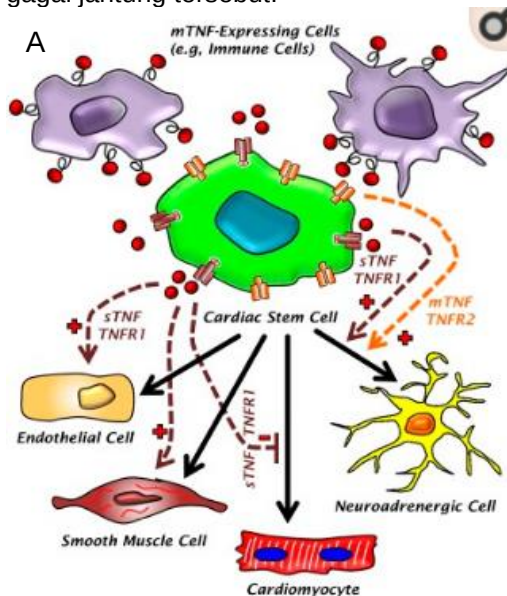
Liang *et al* membuktikan bahwa implantasi stem sel dengan NRG-1/Erb-B4 dapat mengurangi fibrosis dan memperbaiki fungsi jantung secara *in vivo*.^[36] NRG1 meningkatkan aktivitas mitokondria dalam kardiomyosit dan profil metabolik basal dari hESC sel kardiomyosit dapat dinormalisasi menjadi sel hidup.^[34] Hal tersebut menggambarkan potensi NRG1 sebagai komponen yang dapat meningkatkan kekuatan kontraktilitas pada hESC sel kardiomyosit yang telah berdiferensiasi. Ekspresi Erb-B4 yang berlebihan dapat mengurangi fibrosis setelah *Myocard infarct* (MI). Pewarnaan *Masson's trichrome* menunjukkan penipisan dan perluasan bekas luka infark (warna biru) pada kelompok MI.^[36]

Selain berperan dalam proliferasi dan diferensiasi, NRG1 juga memiliki peran dalam menghambat apoptosis pada sel. Pada pewarnaan Annexin V/PI diikuti oleh analisis *flow cytometry* menunjukkan bahwa tingkat apoptosis pada *Mesenchymal Stem Cell* (MSC)-Erb-B4 dapat dikurangi oleh NRG1 dalam kondisi hipoksia.^[36] Semakin tinggi konsentrasi NRG1, apoptosis akan dihambat secara signifikan. Penelitian tersebut membuktikan secara komprehensif bahwa Erb-B4 yang berlebihan dapat meningkatkan kelangsungan hidup MSC melalui peningkatan mobilitas dan anti-apoptosis dengan mengaktifkan jalur PI3K/Akt.^[36]

NRG1/ErbB4 memiliki beberapa mekanisme dalam menangani gagal jantung dalam terapi stem sel. Beberapa aktivasi reseptor yang berbeda telah terbukti berpengaruh dalam terapi mESC dengan NRG1. Reseptor ErbB4 dapat meningkatkan diferensiasi pada sel dan NRG1 berpengaruh pada peningkatan ekspresi mRNA *embryoid bodies* dari komponen kontraktile kardiomyosit, yaitu troponin-T (TNT), *myosin light chain 2a* (MLC2a), Nkx2.5 (faktor transkripsi lineage yang penting pada jantung), dan connexin (komponen penting dalam sistem konduksi jantung).^[37] Persinyalan NRG1/ErbB4 juga memiliki mekanisme kardioprotektif melalui peningkatan ekspresi kanal ion *voltage-gated*, pembaharuan mitokondria, dan penekanan mRNA transporter asam lemak.^[34] NRG1 dapat

memperbaiki fungsi mitokondria, mengurangi stress oksidatif, dan menghambat pelepasan sitokrom-C dalam gagal jantung yang diinduksi ligase koroner.^[34]

Mekanisme kedua dari NRG1 sebagai kardioprotektif adalah dengan menurunkan aktivasi *Src/focal adhesion kinase* (FAK). NRG-1 β yang spesifik pada forforilasi Src dan FAK dapat meningkatkan pembentukan sarkomer (melalui protein p130CAS dan CRB-adaptor), aktivasi rantai myosin terang (melalui Erk1/2), ketahanan hidup sel, dan formasi sel pada diskus interkalatus.^[38] NRG1 yang berasal dari sel endotel juga memiliki pengaruh sebagai mekanisme kardioprotektif pada gagal jantung akut dan kronis bersamaan dengan mekanisme peningkatan regulasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada mikrovaskularisasi yang diamati pada infark miokard.^[39] Pada sel endotel yang diinduksi kondisi hipoksia juga terbukti dapat meningkatkan angiogenesis melalui peningkatan regulasi parakrin dari VEGF.^[34] Oleh karena itu, pemanfaatan peran NRG1/ErbB4 dapat memfasilitasi penanganan peremajaan jantung dengan stem sel sehingga sel dan komponen sel yang ada di dalam jantung, khususnya kardiomyosit, dapat berfungsi secara optimal setelah terapi gagal jantung tersebut.



Gambar 4. (A) Mekanisme inhibisi TNFR1 pada CSC dan (B) NRG-1/ErbB4 dalam mengatur homeostasis jantung)^[24,34]

Pada penggunaan model pengaruh TNF, CSC memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel endotel, sel otot polos, dan kardiomyosit (gambar 4A).^[24] Dalam kondisi *baseline* normal, CSC akan mengekspresikan TNFR1 sedangkan kadar *soluble form-TNF* rendah. Tingkat interaksi sTNF-TNFR1 yang rendah akan memberikan pengaruh yang minimal pada CSC, menghambat diferensiasi kardiomyosit, mempromosikan kematian sel endotel dan sel otot polos. Sebaliknya, selama keadaan inflamasi dan stres, CSC mengekspresikan TNFR1 dan TNFR2, dan ada tingkat yang jauh lebih tinggi dari kedua sTNF dan TNF yang terikat membran (mTNF) pada permukaan sel yang mengekspresikan mTNF. Hal tersebut menghasilkan tingkat interaksi sTNF-TNFR1 dan mTNF-TNFR2 (dan -TNFR1) yang jauh lebih tinggi sehingga meningkatkan penghambatan diferensiasi kardiomyosit dan mempromosikan kematian sel endotel dan sel otot polos secara lebih signifikan, dan menghubungkan penyaluran kematian *neuroadrenergic-CSC* dari *pathway* alternatif.^[24]

Sedangkan, pada persinyalan NRG-1, pengikatan NRG-1 ke reseptor Erb-B4 dan dimerisasi dengan reseptor ErbB2 akan memulai *cascade* sinyal *downstream* di jantung. Pemberian sinyal berperan penting dalam perkembangan dinding ventrikel, dan katup arteriovenous (AV), perkembangan sistem konduksi jantung,

fungsi homeostatik jantung melalui adaptasi kardiomyosit terhadap stres dan dukungan mikrovaskular, serta adaptasi terhadap penyakit seperti *Myocard infarct* (MI) pada *Cardiac heart failure* (CHF) akut dan kronis yang terproyeksikan dari perubahan *Left ventricular ejection fraction* (LVEF) (Gambar 4B).^[34] Etiologi iskemia pada gagal jantung memiliki peran dalam meningkatkan respon inflamasi yang sudah terjadi secara kronis. Dengan demikian, inhibisi atau blokade fungsi TNFR1 dan induksi persinyalan NRG-1/Erb-B4 memiliki peran penting dalam menghentikan keberlanjutan proses tersebut.

4. SIMPULAN

Gagal jantung yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik merupakan faktor utama penyebab kematian akibat gagal jantung sehingga preferensi terapi perlu ditelusuri agar dapat ditemukan terapi yang maksimal. *Cardiac Stem Cell* (CSC) ialah sel-sel progenitor spesifik pada jaringan jantung yang memiliki kemampuan sebagai terapi gagal jantung dengan berdiferensiasi menjadi tiga bagian *lineage* utama pada jantung, yaitu kardiomyosit, sel endotel, dan otot polos.

Untuk memaksimalkan fungsi sistem dari CSC, induksi persinyalan TNFR1-*blocker* dan NRG1/Erb-B4 telah dibuktikan memiliki kemampuan terapi pemulihan gagal jantung. Pemberian persinyalan tersebut diharapkan dapat menjadi terapi alternatif dari transplantasi jantung dan pengonsumsi obat-obatan kimia dalam tatalaksana gagal jantung akibat IHD.

5. SARAN

Berdasarkan hasil yang didapatkan, penulis merekomendasikan adanya:

1. Penelitian lebih lanjut pada taraf klinis untuk melihat efek samping dan efektivitas terapi pada gagal jantung akibat IHD pada manusia
2. Melakukan peninjauan sistematis (*systematic review*) mengenai pemanfaatan *stem cell* sebagai terapi peremajaan jantung

dengan berbagai induksi persinyalan yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reinhart L, Knight W, Roberts L, Mendes C. HHS Public Access Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):240–327.
4. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130–9.
5. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–78.
6. Ding Q, Yehle KS, Edwards NE, Griggs RR. Geriatric heart failure: Awareness, evaluation, and treatment in primary care. *J Nurse Pract* [Internet]. 2014;10(1):49–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2013.06.014>
7. Ahmed A. DEFEAT - Heart failure: A guide to management of geriatric heart failure by generalist physicians. *Minerva Med*. 2009;100(1):39–50.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart

- Association. *Circulation*. 2013;127(1).
9. Banerjee MN, Bolli R, Hare JM. Clinical studies of cell therapy in cardiovascular medicine recent developments and future directions. *Circ Res*. 2018;123(2):266–87.
 10. Müller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases-Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2607–55.
 11. Litwinowicz R, Kapelak B, Sadowski J, Kędziora A, Bartus K. The use of stem cells in ischemic heart disease treatment. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol*. 2018;15(3):196–9.
 12. Peter AK, Bjerke MA, Leinwand LA. Biology of the cardiac myocyte in heart disease. *Mol Biol Cell*. 2016;27(14):2149–60.
 13. Michler RE. Stem cell therapy for heart failure. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):105–16.
 14. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci*. 2018;132(13):1367–82.
 15. Park M, Yoon YS. Cardiac regeneration with human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Korean Circ J*. 2018;48(11):974–88.
 16. Kaur G, Cai C. Current progress in the rejuvenation of aging stem/progenitor cells for improving the therapeutic effectiveness of myocardial repair. *Stem Cells Int*. 2018;2018.
 17. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med*. 2017;15(1):1–37.
 18. Kim NH, Kang PM. Apoptosis in cardiovascular diseases: Mechanism and clinical implications. *Korean Circ J*. 2010;40(7):299–305.
 19. Takemura G, Kanamori H, Okada H, Miyazaki N, Watanabe T, Tsujimoto A, et al. Anti-apoptosis in nonmyocytes and pro-autophagy in cardiomyocytes: two strategies against postinfarction heart failure through regulation of cell death/degeneration. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):759–72.
 20. Wajant H, Siegmund D. TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of macrophages. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7(May):1–14.
 21. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):40–9.
 22. Mayfield AE, Tilokee EL, Davis DR. Resident Cardiac Stem Cells and Their Role in Stem Cell Therapies for Myocardial Repair. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):1288–98.
 23. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H, Dyck JRB, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: Evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One*. 2014;9(6):1–19.
 24. Hamid T, Xu Y, Ismahil MA, Li Q, Jones SP, Bhatnagar A, et al. TNF receptor signaling inhibits cardiomyogenic differentiation of cardiac stem cells and promotes a neuroadrenergic-like fate. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2016;311(5):H1189–201.
 25. Garbern JC, Lee RT. Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2013;12(6):689–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2013.05.008>
 26. Jayaraj JS, Janapala RN, Qaseem A, Usman N, Fathima N, Kashif T, et al. Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy in Advanced Heart Failure Patients: A Systematic Review with a Meta-analysis of Recent Trials Between 2017 and 2019. *Cureus*. 2019;(Cdc):7–8.
 27. Puliafico SB, Penn MS, Silver KH. Stem cell therapy for heart

- disease. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1353–63.
28. Van Den Bos EJ, Van Der Giessen WJ, Duncker DJ. Cell transplantation for cardiac regeneration: Where do we stand? *Netherlands Hear J*. 2008;16(3):88–95.
 29. Tian, Ming; Yuan, Yun-Chuan; Li, Jia-Yi; Gionfriddo, Michael R.; Huang R-C. Tumor necrosis factor alpha and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1:18–26.
 30. Miao, Zhou L, Ba H, Li C, Gu H, Yin B, et al. Transmembrane tumor necrosis factor alpha attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy via tumor necrosis factor receptor 2. *PLoS Biol* [Internet]. 2020;18(12):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3000967>
 31. Martínez-Reza I, Díaz L, García-Becerra R. Preclinical and clinical aspects of TNF- α and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):1–8.
 32. Arslan SÇ, Scheidereit C. The prevalence of TNF α -induced necrosis over apoptosis is determined by TAK1-RIP1 interplay. *PLoS One*. 2011;6(10):1–17.
 33. Urschel, Katharina; Cicha I. TNF Alpha in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Int J Interf Cytokine, Mediat Res*. 2015;7:9–25.
 34. Rupert CE, Coulombe KKK. The roles of neuregulin-1 in cardiac development, homeostasis, and disease. *Biomark Insights*. 2015;2015(Suppl 1):1–9.
 35. Rupert, Cassady E.; Coulombe KKK. IGF1 and NRG1 Enhance Proliferation, Metabolic Maturity, and the Forec-Frequency Response in hESC-Derived Engineered Cardiac Tissues. *Hindawi Stem Cells Int*. 2017;
 36. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Chai YH, He J, Chiu SM, et al. Activation of NRG1-ERBB4 signaling potentiates mesenchymal stem cell-mediated myocardial repairs following myocardial infarction. *Cell Death Dis*. 2015;6(5):1–37.
 37. Sun M, Yan X, Bian Y, Caggiano AO, Morgan JP. Improving murine embryonic stem cell differentiation into cardiomyocytes with neuregulin-1: Differential expression of microRNA. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2011;301(1):1–20.
 38. Pentassuglia L, Sawyer DB. ErbB/integrin signaling interactions in regulation of myocardial cell-cell and cell-matrix interactions. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2013;1833(4):909–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamc.2012.12.007>
 39. Aliska G, Fadil M, Ilhami YR, Usman E, Raditya IM, Zhuhra RT, et al. Relationship between plasma neuregulin-1 and mda levels with severity of cad. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(B):687–91.

Lampiran

Tabel 1. Tipe-tipe *Stem Cell*

Tipe <i>Stem Cell</i>	Deskripsi	Referensi
ESCs - <i>Embryonic Stem Cell</i>	● Diperoleh dari <i>inner mass</i> blastokista berumur 3 sampai 5 hari (embrio) ● ESCs yang terpapar <i>activin A</i> dan <i>bone morphogenic protein 4</i>, dapat membentuk sel kardiomyosit yang sesungguhnya (<i>highly purified of human ESC derived cardiomyocytes</i>) ● Dianggap “ideal” karena potensi proliferasi tak terbatas ● Terhalang isu etik dalam percobaannya ke manusia	[13,22,28]
ASCs - <i>Adipose-derived Stem Cell</i>	● Didapat dari jaringan adiposa subkutan ● Kombinasi <i>Endothelial Progenitor Cell</i>, <i>Hematopoietic Stem Cell</i>, dan <i>Mesenchymal Stem Cell</i>. Mereka berdiferensiasi ke beberapa jenis sel, termasuk <i>cardiomyocytes</i>.	[27]
BMMnC - <i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i>	● Berasal dari sumsum tulang (berisi sel dan matriks ekstraseluler yang mengandung banyak sitokin dan <i>growth factor</i>) ● Populasi <i>stem cell</i> yang belum terdiferensiasi apabila diisolasi dan disentrifugasi menghasilkan produk akhir BMMnC (<i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i>), dan sel imatur HSC (<i>Hematopoietic Stem Cell</i>), serta MSC (<i>Mesenchymal Stem Cell</i>) ● Pada <i>in vitro</i> dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk <i>cardiomyocytes</i> dan <i>vascular endothelial cell</i> ● Dapat ditransplantasi secara autologous. Pada 2001, injeksi BMC secara autologous pada pasien <i>Acute Myocardial Infarction</i> (AMI) berhasil mengurangi ukuran infark dan meningkatkan <i>ejection fraction</i>(EF) ● Menunjukkan profil keamanan yang baik pada hewan dan percobaan klinisnya	[13,25,27]
SM - <i>Skeletal Myoblast</i>	● Mudah berproliferasi, didapat, dan dikultur ● Pada beberapa percobaan menunjukkan ketidaksinkronan kontraktilitas dengan miokardium ● Pada hasil percobaan klinis MAGIC, hasilnya mengecewakan. Ada peningkatan kejadian <i>arrhythmia</i> pada pasien penerima terapi. ● Termasuk jenis sel yang awal diteliti, tetapi telah mengalami penolakan dewasa ini.	[13,25]