

Restriksi Nutrisi sebagai Strategi Modulasional dalam Diferensiasi Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Menuju Osteoblas: Tinjauan Literatur

Agis Adin Fadilah¹, Aydin Azzam Wardujono¹, Kaneisha Vaniazahira¹, Muhammad Fathir Alamsyah¹, Helsy Junaidi^{2,4*}, Wahyunia Likhayati Septiana^{3,4}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Margonda Raya, Kota Depok, Indonesia

²Departemen Biologi Molekuler, Lab Riset Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma, Margonda Raya, Kota Depok, Indonesia

³Departemen Histologi, Lab Riset Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma, Margonda Raya, Kota Depok, Indonesia

⁴Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma, Gg. H. Muin No 97, Tugu, Kec. Cimanggis, Kota Depok, Jawa Barat 1645
Email: helsy@staff.gunadarma.ac.id

Abstrak

Sel punca mesenkimal asal tali pusat (SPM-TP) merupakan salah satu sumber sel punca potensial untuk terapi regeneratif karena multipotensi, proliferasi tinggi, serta imunogenitas rendah. Diferensiasi osteogenik SPM-TP dipengaruhi oleh faktor internal sel maupun lingkungan mikro, termasuk asupan nutrisi. Restriksi nutrisi atau intermittent fasting (IF) diketahui mampu meningkatkan viabilitas sel, menginduksi autofagi, serta mengoptimalkan diferensiasi melalui aktivasi jalur AMPK dan penekanan mTOR. Penelitian ini bertujuan meninjau pengaruh restriksi nutrisi terhadap karakteristik SPM-TP, khususnya pada diferensiasi osteogenik. Metode yang digunakan adalah telaah literatur dari database PubMed, ScienceDirect, NCBI, dan Google Scholar dengan kriteria publikasi 2015–2025 yang relevan dengan topik. Hasil kajian menunjukkan bahwa restriksi nutrisi dapat mempertahankan morfologi dan viabilitas SPM-TP, menjaga ekspresi marker permukaan (CD73, CD90, CD105), serta meningkatkan ekspresi penanda osteogenik seperti RUNX2, ALP, dan osteokalsin. Kesimpulannya, restriksi nutrisi berpotensi menjadi strategi *preconditioning* untuk meningkatkan kemampuan regeneratif SPM-TP dalam aplikasi klinis, terutama pada regenerasi tulang dan penyembuhan fraktur.

Kata Kunci: sel punca mesenkimal, restriksi nutrisim, diferensiasi osteogenik

Abstract

[Nutritional Restriction as a Modulatory Strategy in the Differentiation of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Towards Osteocytes]

Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (UC-MSCs) are a potential source of stem cells for regenerative therapy due to their multipotency, high proliferative capacity, and low immunogenicity. Osteogenic differentiation of UC-MSCs is influenced by both intrinsic cellular factors and the surrounding microenvironment, including nutrient availability. Nutrient restriction or intermittent fasting (IF) has been shown to enhance cell viability, induce autophagy, and optimize differentiation through activation of the AMPK pathway and suppression of mTOR. This study aims to review the effects of nutrient restriction on the characteristics of UC-MSCs, particularly their osteogenic differentiation. The method used was a literature review from PubMed, ScienceDirect, NCBI, and Google Scholar databases, with inclusion criteria of publications from 2015–2025 relevant to the topic. The findings indicate that nutrient restriction can preserve the morphology and viability of UC-MSCs, maintain the expression of surface markers (CD73, CD90, CD105), and increase the expression of osteogenic markers such as RUNX2, ALP, and osteocalcin. In conclusion, nutrient restriction has the potential to serve as a *preconditioning* strategy to enhance the regenerative capacity of UC-MSCs in clinical applications, particularly for bone regeneration and fracture healing.

Keywords: mesenchymal stem cells, nutritional restriction, osteocyte differentiation

PENDAHULUAN

Sel punca merupakan sel yang belum mengalami spesialisasi, sel punca memiliki dua karakteristik utama: kemampuan untuk melakukan regenerasi diri (self-renewal) serta berdiferensiasi menjadi beragam tipe sel yang memiliki fungsi tertentu. Pembaruan diri (self renewal) bertujuan untuk menghasilkan sel keturunan yang identik dengan sel induknya, baik melalui pembelahan secara simetris maupun asimetris. Diferensiasi bertujuan untuk menghasilkan berbagai turunan sel yang spesifik. Sel punca memiliki potensi regeneratif pada jaringan dewasa dan pada tahap embrionik. Kapasitas regenerasi ini biasanya menurun seiring proses maturasi dan spesialisasi sel. Sel punca yang memiliki potensi yang sangat besar untuk berkembang adalah sel punca mesenkimal (SPM). Hal ini didukung oleh kemampuan diferensiasi multipoten, ketersediaan yang melimpah, kemudahan pengembangan secara *in vitro*, dan imunogenitas yang rendah. Dibandingkan jenis sel punca lainnya SPM dapat dimodifikasi secara genetik dan tidak memiliki kendala etis. Selain memiliki sifat regeneratif yang luas SPM juga berfungsi sebagai imunomodulator yang berpotensi untuk perbaikan menyembuhkan luka. jaringan SPM berdiferensiasi menjadi osteosit, kondrosit, dan adiposit ketika dikultur dalam media induksi tertentu. Keunggulan lainnya adalah kemudahan isolasi dari berbagai jaringan, seperti jaringan adiposa, pulpa gigi, plasenta, hingga cairan ketuban. Faktor nutrisi memengaruhi perilaku sel punca baik secara langsung melalui jalur metabolik maupun secara tidak langsung melalui regulasi hormon dan lingkungan mikro seluler. Asupan nutrisi dapat mengatur keseimbangan antara pembelahan simetris dan asimetris, serta mempengaruhi ekspresi gen, aktivitas autofagi, status oksidatif, dan kapasitas pembaruan diri sel punca. Salah satu pendekatan yang semakin banyak Commented [SA6]: Fokuskan akhir pendahuluan pada diteliti adalah intermittent fasting (IF) atau pembatasan asupan nutrisi dalam jangka waktu tertentu. IF terbukti dapat meningkatkan ketahanan sel terhadap stres, menginduksi autofagi, memperbaiki profil

metabolik, dan memperpanjang masa hidup sel pada berbagai model organisme. Meskipun efek IF terhadap sel punca hematopoietik dan saraf telah dilaporkan, studi mengenai dampaknya pada sel punca mesenkimal khususnya dari tali pusat masih sangat terbatas. Berdasarkan hal tersebut, tinjauan literatur ini menelaah peran restriksi nutrisi dalam mengarahkan diferensiasi osteogenik SPM-TP, ditinjau dari aktivasi jalur sinyal (TGF- β /BMP, Wnt/ β -catenin), faktor transkripsi kunci (RUNX2, Osterix, MAF), serta ekspresi penanda osteogenik (ALP, Col1a1, OCN, OPN). Studi ini diharapkan dapat menjawab celah ilmiah (knowledge gap) dan dapat terkait pengaruh pembatasan nutrisi terhadap fungsi dasar sel punca, serta memberikan pemahaman baru mengenai strategi kultur sel yang lebih fisiologis dan mendekati kondisi biologis alami. Temuan dari studi ini juga berpotensi memberikan kontribusi dalam pengembangan metode preconditioning sel punca yang lebih optimal untuk aplikasi klinis.

METODE

Tinjauan literatur ini disusun melalui penelusuran artikel ilmiah pada basis data PubMed, ScienceDirect (Elsevier), NCBI, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci “mesenchymal stem cells”, “umbilical cord mesenchymal stem cells”, “nutrient restriction”, “caloric restriction”, “serum starvation”, “osteogenic differentiation”, dan “osteogenesis. Artikel yang dipilih memenuhi kriteria inklusi berupa publikasi dalam bahasa Inggris atau Indonesia, diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2015–2025), dan membahas hubungan restriksi nutrisi dengan proliferasi, viabilitas, maupun diferensiasi sel punca mesenkimal menuju osteogenik. Artikel berupa editorial, opini, komentar, atau publikasi tanpa data ilmiah yang jelas dikecualikan. Sejumlah 28 artikel yang sesuai kriteria kemudian dianalisis secara kritis berdasarkan kesesuaian topik, kualitas metodologi, serta relevansinya terhadap fokus kajian.

HASIL

Konsep Dasar Sel Punca Mesenkimal

Definisi dan karakteristik sel punca

Sel punca mesenkimal (SPM) adalah salah satu jenis sel punca yang paling banyak diteliti karena memiliki sifat khas, yaitu kemampuan untuk memperbarui diri dan berkembang menjadi berbagai tipe sel yang berbeda. Sel punca ini memiliki kemampuan untuk mengatur respons imun serta potensi terapeutik dalam menangani berbagai macam penyakit, seperti penyakit autoimun dan kondisi degeneratif kronis. Sel Punca Mesenkimal didefinisikan sebagai populasi sel fibroblas multipotensi, melekat secara plastis, yang dicirikan oleh pembaruan diri yang ekstensif, dan potensi diferensiasi multigaris keturunan terhadap adiposit, kondroblas, dan osteoblast.

Klasifikasi dan potensi diferensiasi

Sel punca diklasifikasikan berdasarkan potensi diferensiasinya menjadi totipoten, pluripoten, multipoten, dan unipoten. Sel totipoten merupakan sel punca embrionik pada tahap awal perkembangan (zigot hingga morula) yang memiliki kemampuan diferensiasi dan regenerasi tertinggi, karena mampu membentuk seluruh jaringan embrionik maupun ekstraembrionik sehingga dapat berkembang menjadi satu individu utuh. Sementara itu, sel pluripoten berasal dari inner cell mass pada tahap blastokista dan memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dari tiga lapisan germinal (endoderm, ektoderm, dan mesoderm), namun tidak dapat membentuk jaringan ekstraembrionik. Sel punca multipoten memiliki kemampuan diferensiasi yang lebih terbatas, yaitu hanya menjadi beberapa jenis sel yang masih berkaitan secara fungsional. Contoh utama adalah sel punca mesenkimal asal tali pusat yang dapat berdiferensiasi menjadi adiposit, kondrosit, dan osteosit, serta berperan penting dalam regenerasi jaringan pada tubuh dewasa. Adapun sel punca unipoten merupakan sel dengan potensi diferensiasi paling rendah karena hanya dapat berkembang menjadi satu jenis sel tertentu, meskipun tetap memiliki kemampuan proliferasi yang cepat, seperti pada sel dermatosit.

Sumber sel punca dengan fokus pada tali pusat

Sel punca mesenkimal (SPM) dapat diperoleh dari beberapa sumber, termasuk sumsum tulang, jaringan adiposa, jaringan otot, jaringan fetus, plasenta, tali pusat. Keberhasilan terapi regeneratif turut dipengaruhi oleh sumber Sel Punca Mesenkimal (SPM). Penggunaan Sel Punca Mesenkimal (SPM) yang berasal dari jaringan dewasa memiliki keterbatasan, seperti prosedur pengambilan yang bersifat invasif, risiko penularan penyakit yang lebih tinggi, serta kemampuan proliferasi yang rendah. Oleh karena itu, tali pusat sebagai organ perinatal mulai dimanfaatkan sebagai alternatif sumber SPM karena memiliki berbagai keunggulan. Salah satu keunggulannya adalah proses pengambilan jaringan yang aman dan tidak menimbulkan risiko.

Sel Punca Mesenkimal Asal Tali Pusat (SPM-TP)

Definisi dan keunggulan SPM-TP

Sel Punca Mesenkimal Asal Tali Pusat (SPM-TP) merupakan salah satu sumber sel punca yang menjanjikan karena proses pengambilannya relatif mudah, tidak menimbulkan rasa sakit, serta minim risiko infeksi sehingga lebih dapat diterima secara etis. SPM-TP memiliki kemampuan memperbarui diri dengan cepat, berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel dari tiga lapisan germinal, bermigrasi ke area jaringan yang rusak atau mengalami peradangan, serta berperan dalam mempercepat regenerasi jaringan dan mengatur respons imun. Sel ini dapat diperoleh dari berbagai bagian jaringan tali pusat, antara lain jeli Wharton, pembuluh darah Commented [SA8]: Ringkas bagian teori dasar (misal klasifikasi sel punca). Tambahkan tabel ringkasan studi utama yang membahas restriksi nutrisi terhadap SPM-TP (misal peneliti, tahun, model, hasil utama). Tekankan mekanisme molekuler kunci (AMPK, mTOR, FOXO3, RUNX2, Osterix) dan integrasikan dengan hasil penelitian lain. Berikan critical insight, bukan hanya deskripsi. Commented [SA9R8]: Lihat lagi format penulisan, sesuaikan Commented [SW10R8]: penelitian yang membahas restriksi nutrisi

terhadap SPM-TP masih sangat terbatas, sehingga kami kesulitan untuk mengumpulkan literatur yang sangat spesifik. karena literatur yang ada lebih banya dari review dengan banyak yang melakukan restriksi nutrisi secara in vivo bukan kultur in vitro vena dan arteri, sub amnion, serta area perivaskular melalui metode kultur yang telah dikembangkan. Keunggulan utama SPM-TP adalah sifatnya yang fleksibel baik untuk penggunaan autologus maupun allogenic. Pada penggunaan autologus, sel ini berpotensi digunakan untuk terapi genetik pada bayi baru lahir dengan kelainan bawaan, serta untuk terapi regeneratif dan antiinflamasi seperti pada kasus cerebral palsy atau kerusakan otak akibat hipoksia. Sementara itu, pada penggunaan allogenic, SPM-TP dapat disimpan dalam bank sel melalui teknik kriopreservasi sehingga dapat didonorkan kepada pasien lain yang membutuhkan terapi sel punca. Dengan berbagai potensi tersebut, SPM-TP menjadi salah satu kandidat sumber sel punca yang penting dalam bidang kedokteran regeneratif dan terapi berbasis sel.

Teknik isolasi dan kultur SPM-TP

Tali pusat dari manusia merupakan salah satu sumber sel punca mesenkimal (SPM) yang umum digunakan karena dapat diambil dengan cara yang tidak menimbulkan luka atau kerusakan jaringan (non-invasif). Proses isolasi SPM dari jaringan tali pusat dilakukan dengan menyiapkan potongan kecil jaringan (eksplan) yang telah diperlakukan sebelumnya, kemudian diberikan enzim rekombinan TrypLE untuk melepaskan sel-sel dari jaringan tersebut.

a. Persiapan Tali Pusat Tali pusat yang telah diambil segera dibawa ke laboratorium dalam wadah berpendingin. Area kerja untuk pemotongan disterilkan terlebih dahulu dengan alkohol 70%, dan semua alat yang digunakan juga harus dalam kondisi steril. Tali pusat kemudian dipotong menjadi bagian bagian kecil, sekitar 5 cm panjangnya. Potongan-potongan tersebut dicuci dengan larutan PBS

dingin untuk menghilangkan sisa darah dan gumpalan. Setelah bersih, jaringan dicelupkan sebentar ke dalam alkohol 70% lalu dipindahkan ke media transport berisi DMEM high glucose dengan tambahan antibiotik (1% penisilin-streptomisin). Semua proses lanjutan dilakukan di dalam Biological Safety Cabinet (BSC) kelas II untuk menjaga sterilitas.

b. Diseksi Tali Pusat Dengan menggunakan pisau bedah, tali pusat dibuka untuk mengekspos pembuluh darah di dalamnya. Pembuluh darah tersebut diangkat, lalu jaringan sekitar dibedah dengan scalpel dan dipindahkan ke media kultur yang berbeda untuk tahap berikutnya.

c. Pencernaan Enzimatik Potongan jaringan diperkecil lagi hingga berukuran 1–2 mm. Potongan ini kemudian dicerna dengan 5 mL enzim rekombinan TrypLE pada suhu 37°C di inkubator dengan 5% CO₂ selama 30 menit. Setelah selesai, proses pencernaan dihentikan dengan menambahkan 5 mL media kultur yang mengandung 10% FBS, 2 mM L-Glutamin, dan 1% penisilin-streptomisin dalam DMEM high glucose. Campuran ini kemudian dipindahkan ke tabung 50 mL dan dibiarkan selama 3 menit agar potongan jaringan mengendap. Cairan supernatan dibuang untuk menghilangkan sisa-sisa pencernaan.

d. Kultur Eksplant Jaringan hasil pencernaan dimasukkan ke dalam T-25 flask dan ditambahkan 3 mL media suplementasi. Flask tersebut diinkubasi pada suhu 37°C dan CO₂ 5% selama tiga hari. Pertumbuhan sel diamati setiap hari, dan media diganti setiap 2–3 hari sekali. Jika sel yang tumbuh telah menutupi 70% permukaan flask (konfluensi 70%), maka dilakukan proses subkultur untuk memperbanyak sel.

Model restriksi nutrisi pada sel punca

Restriksi nutrisi adalah suatu kondisi di mana ketersediaan nutrisi esensial dalam lingkungan atau organisme dikurangi sekitar 20–40% selama periode pemberian makan. Proses ini dilakukan secara sengaja dengan tujuan memberikan efek positif pada sel punca dewasa. Beberapa efek yang telah terbukti antara lain peningkatan fungsi sel punca di usus dan otot rangka, serta perpanjangan fase istirahat sel punca hematopoietik. Dalam keadaan restriksi nutrisi, kadar glukosa dalam tubuh menurun dan biogenesis keton meningkat, sehingga secara sistemik mampu mengubah status metabolik organisme serta ketersediaan substrat metabolik utama. Selain itu, restriksi nutrisi terbukti meningkatkan kebugaran limfosit T, yang pada gilirannya membuat sistem imun lebih cepat dan efektif dalam merespons tantangan imunologis.

Restriksi nutrisi pada sel punca juga digunakan untuk menilai ketahanan sel terhadap kondisi serupa puasa maupun malnutrisi. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa restriksi nutrisi dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti menggunakan DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) yang disuplemen penuh, DMEM tanpa fetal bovine serum (FBS), DMEM tanpa L-glutamin, natrium piruvat, dan asam amino nonesensial, atau bahkan DMEM tanpa suplemen hingga enam hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sel punca mampu bertahan hingga sekitar 96 jam sebelum mengalami apoptosis, terutama pada kondisi deprivasi nutrisi seperti ketiadaan serum dan tambahan nutrisi lainnya. Setelah melewati 96 jam, mulai tampak peningkatan tanda-tanda kematian sel, misalnya meningkatnya uptake propidium iodide (PI), yang menandakan kerusakan membran serta kematian sel. Dalam model restriksi nutrisi *in vitro*, Pawar dkk. (2022) melakukan deprivasi glukosa dan serum untuk meniru kondisi kekurangan nutrisi pada stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHEDs). Penelitian ini menunjukkan adanya penurunan signifikan pada proliferasi sel serta peningkatan

apoptosis. Selain itu, kapasitas diferensiasi sel turut berubah, dengan kecenderungan diferensiasi ke arah kondrogenik yang lebih kuat, namun diiringi penurunan potensi osteogenik. Kondisi stres metabolik tersebut juga mengaktivasi AMP activated protein kinase (AMPK) dan meningkatkan ekspresi faktor transkripsi FOXO3, yang berperan dalam menghentikan siklus sel pada fase S. Di sisi lain, kondisi ini memperkuat stemness sel punca, ditunjukkan oleh meningkatnya ekspresi gen Sox2 dan c-Myc. Penelitian terbaru oleh Asti dkk. (2024) juga meneliti efek serum starvation terhadap karakteristik mesenchymal stromal cells (MSCs) yang digunakan dalam produksi extracellular vesicles (EVs). Dalam penelitian ini, kondisi nutrisi terbatas disimulasikan dengan menghilangkan serum dari medium kultur. Hasil analisis menunjukkan bahwa setelah 12 hingga 48 jam puasa serum, MSC masih mampu mempertahankan morfologi normal, ekspresi fenotipe MSC (CD73, CD90, CD105), kapasitas diferensiasi multipoten, kemampuan imunomodulator, serta status metabolik. Pengamatan dengan Transmission Electron Microscopy (TEM) mengungkapkan bahwa puasa serum selama 24 jam merupakan kondisi optimal, karena mampu menjaga integritas ultrastruktural sel sekaligus memicu produksi EV tanpa menurunkan kualitas sel. Temuan ini membuka potensi pemanfaatan MSC pasca-kondisi puasa sebagai sumber terapeutik alternatif, khususnya melalui EV, bahkan dari sel-sel yang biasanya dibuang setelah kultur.

Diferensiasi SPM-TP Menjadi Sel Osteogenik

Jalur sinyal utama (TGF- β /BMP, Wnt/ β -catenin)

Diferensiasi osteogenik sel punca mesenkimal asal tali pusat (SPM-TP) merupakan suatu proses kompleks yang dikendalikan oleh sejumlah jalur sinyal molekuler. Jalur transforming growth factor- β (TGF- β) berperan pada tahap awal osteogenesis dengan menginduksi diferensiasi sel osteoprogenitor menjadi osteoblas imatur. Namun demikian, jalur ini

diketahui memiliki efek inhibisi terhadap pematangan lebih lanjut, proses mineralisasi, dan transisi menuju sel osteogenik matur. Sebaliknya, bone morphogenetic protein (BMP) berperan lebih luas, mendukung hampir seluruh tahapan diferensiasi osteoblast termasuk proliferasi, maturasi, dan mineralisasi matriks ekstraseluler. Mekanisme transduksi sinyal TGF- β dan BMP berlangsung melalui reseptor kinase tipe I/II dan protein pengikat SMAD, yang kemudian menginduksi faktor transkripsi osteogenik seperti Distal-less Homeobox 5 (DLX5). Selain itu, jalur Wnt/ β -catenin juga merupakan regulator penting dalam osteogenesis. Aktivasi jalur ini meningkatkan akumulasi β -catenin intraseluler yang selanjutnya ditranslokasikan ke inti sel untuk mengaktifkan ekspresi gen target osteoblastik. Dengan demikian, jalur TGF- β /BMP dan Wnt/ β -catenin memiliki peran sinergis dalam mengarahkan diferensiasi osteogenik SPM-TP.

Faktor transkripsi kunci

Faktor transkripsi memegang peranan fundamental dalam mengatur komitmen diferensiasi osteogenik. Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) dikenal sebagai regulator utama osteoblastogenesis, yang berfungsi dalam menginduksi ekspresi gen-gen tulang seperti osteocalcin dan osteopontin. RUNX2 juga berperan dalam transdiferensiasi kondrosit hipertrofik menjadi osteoblast serta mencegah apoptosis dini pada sel tersebut. Selain RUNX2, faktor transkripsi MAF bZIP memiliki peran penting dalam maturasi osteoblast dan proses osteogenesis. Ekspresi MAF meningkat selama fase diferensiasi, dan bekerja secara sinergis dengan RUNX2 dalam mengatur ekspresi gen tulang. Selanjutnya, Osterix (SP7) merupakan faktor transkripsi yang esensial pada tahap akhir diferensiasi, memastikan osteoblas berkomitmen penuh menjadi osteosit matur. Tanpa ekspresi Osterix, diferensiasi osteogenik tidak dapat berlangsung optimal.

Penanda diferensiasi osteogenik

Proses diferensiasi osteogenik SPM-TP dapat dimonitor melalui ekspresi bi-

omarker spesifik. Alkaline phosphatase (ALP) merupakan penanda awal yang menandai inisiasi osteoblastogenesis. Selanjutnya, peningkatan ekspresi kolagen tipe I menunjukkan pembentukan matriks ekstraseluler sebagai struktur utama jaringan tulang. Pada tahap maturasi, peningkatan ekspresi osteocalcin (OCN) dan osteopontin (OPN) menjadi indikator pembentukan osteosit matur dan mineralisasi matriks. Selain analisis molekuler, metode histokimia seperti pewarnaan Alizarin Red S digunakan untuk mendeteksi deposisi kalsium, yang merupakan karakteristik khas mineralisasi tulang. Dengan demikian, kombinasi penggunaan marker molekuler dan pewarnaan histologis memberikan gambaran komprehensif mengenai progresi diferensiasi osteogenik SPM-TP.

Peran Restriksi Nutrisi Terhadap Diferensiasi Osteogenik SPM-TP

Restriksi nutrisi didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana ketersediaan nutrisi esensial dikurangi secara sengaja sekitar 20–40% dari kebutuhan normal, dengan tujuan memberikan efek positif terhadap fungsi sel punca dewasa, termasuk meningkatkan aktivitas regeneratif pada sel punca usus dan otot rangka serta memperpanjang fase istirahat sel punca hematopoietic. Pada konteks sel punca mesenkimal asal tali pusat (SPM-TP), pendekatan ini terbukti mampu memodulasi diferensiasi osteogenik melalui mekanisme adaptasi metabolik. Secara *in vitro*, deprivasi nutrisi mengaktifkan jalur AMPK–autofagi sekaligus menekan aktivitas mTOR, yang berperan penting dalam menjaga homeostasis energi dan memediasi respons adaptif sel terhadap kondisi stress. Aktivasi jalur ini tidak hanya meningkatkan viabilitas serta ketahanan SPM-TP, tetapi juga mengarahkan sel untuk memasuki program diferensiasi osteogenik. Mekanisme tersebut ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi Runt-related transcription factor 2 (RUNX2), faktor transkripsi fundamental yang mengatur komitmen osteogenik, menghambat adipogenesis, dan mendorong transdiferensiasi kondrosit hipertrofik menjadi osteoblast. Selain itu, penanda osteo-

genik seperti alkaline phosphatase (ALP), kolagen tipe I (Colla1), dan osteokalsin juga menunjukkan peningkatan ekspresi, yang mengonfirmasi aktivasi jalur osteogenesis pada kondisi restriksi nutrisi. Dengan demikian, restriksi nutrisi bukan hanya mempertahankan viabilitas SPM-TP, melainkan juga mengoptimalkan potensi osteogeniknya. Secara translasi, strategi ini berpotensi digunakan sebagai preconditioning sel punca untuk meningkatkan kapasitas regeneratif dan resistensi sel terhadap stres lingkungan setelah transplantasi, sehingga menjanjikan manfaat dalam terapi regenerasi tulang, osteoporosis, maupun kasus delayed fracture healing.

Tantangan dan Arah Penelitian Masa Depan

Relevansi Restriksi Nutrisi dengan Diferensiasi Osteogenik MSC

Restriksi nutrisi terbukti berperan penting dalam mengatur homeostasis sel dan jalur pensinyalan metabolik yang memengaruhi diferensiasi sel punca mesenkimal (MSC). Aktivasi jalur AMPK akibat kondisi kekurangan energi mampu menekan mTOR, sehingga mendorong MSC masuk ke jalur diferensiasi osteogenik melalui peningkatan ekspresi faktor transkripsi seperti RUNX2 dan Osterix . (27) Pada MSC yang berasal dari tali pusat, restriksi nutrisi tidak hanya memperkuat kemampuan diferensiasi osteogenik, tetapi juga meningkatkan sekresi faktor parakrin yang mendukung regenerasi jaringan . Dengan demikian, pendekatan ini memiliki relevansi besar dalam aplikasi regeneratif, khususnya pada rekayasa tulang dan pengobatan osteoporosis.

Tantangan Translasi Restriksi Nutrisi dalam Terapi Regeneratif

Meskipun temuan awal cukup menjanjikan, translasi restriksi nutrisi sebagai strategi peningkatan potensi MSC ke praktik klinis menghadapi sejumlah kendala. Pertama, durasi, intensitas, dan metode pemberian restriksi nutrisi (misalnya intermittent fasting atau pengurangan kalori) masih sangat bervariasi sehingga hasil penelitian sulit dibandingkan antar studi.

Kedua, kondisi in vitro dengan media terbatas belum tentu sepenuhnya merefleksikan kondisi fisiologis manusia, sehingga diperlukan validasi lebih lanjut. Selain itu, faktor keamanan jangka panjang juga menjadi perhatian. Potensi efek samping berupa penurunan viabilitas sel, stres oksidatif berlebih, atau perubahan epigenetik pada MSC harus diantisipasi dengan protokol pengawasan mutu yang ketat. Regulasi klinis terkait terapi berbasis metabolik juga menuntut standar Good Manufacturing Practice (GMP) dan uji klinis berskala besar sebelum dapat diimplementasikan luas.

Rekomendasi Arah Penelitian ke Depan dan Isu Bioetika

Untuk memaksimalkan potensi restriksi nutrisi pada MSC asal tali pusat dalam aplikasi klinis, beberapa arah penelitian ke depan dapat diprioritaskan. Pertama, pengembangan protokol restriksi nutrisi yang terstandar, termasuk durasi, intensitas, serta jenis nutrisi yang dibatasi, sehingga dapat direplikasi di berbagai laboratorium. Kedua, eksplorasi integrasi restriksi nutrisi dengan pendekatan lain, seperti penggunaan scaffold biomaterial atau stimulasi mekanik, diharapkan dapat meningkatkan diferensiasi osteogenik MSC lebih optimal. Selain itu, penelitian molekuler lebih lanjut diperlukan untuk memetakan peran spesifik jalur AMPK/mTOR dalam mengatur ekspresi gen osteogenik pada MSC. Uji praklinis dan uji klinis awal juga penting dilakukan untuk menilai keamanan, efektivitas, dan potensi restriksi nutrisi sebagai terapi pendukung regenerasi tulang.(11) Dari perspektif bioetika, penggunaan MSC asal tali pusat relatif lebih dapat diterima dibandingkan sel punca embrionik karena tidak melibatkan penghancuran embrio. Namun demikian, aspek persetujuan donor (informed consent), kepemilikan jaringan biologis, serta keamanan jangka panjang terapi berbasis sel tetap harus menjadi perhatian utama. Transparansi dalam proses pengambilan, penyimpanan, dan penggunaan MSC, serta kepatuhan terhadap regulasi etika dan hukum yang berla-

ku, merupakan prasyarat penting untuk memastikan bahwa penerapan restriksi nutrisi dalam terapi regeneratif tidak hanya efektif secara ilmiah, tetapi juga bertanggung jawab secara etis.

SIMPULAN

Sel punca mesenkimal asal tali pusat (SPM-TP) memiliki keunggulan sebagai sumber terapi regeneratif karena sifat multipotensi, kapasitas proliferasi yang tinggi, serta imunogenitas yang rendah. Diferensiasi osteogenik SPM-TP dikendalikan oleh jalur pensinyalan utama seperti TGF- β /BMP dan Wnt/ β -catenin, serta diatur oleh faktor transkripsi kunci RUNX2 dan Osterix, dengan penanda osteogenik meliputi alkaline phosphatase (ALP), kolagen tipe I, dan osteokalsin. Restriksi nutrisi terbukti mampu meningkatkan viabilitas sel, mengaktivasi jalur AMPK autofagi, menekan mTOR, serta memperkuat ekspresi faktor-faktor osteogenik, sehingga berpotensi digunakan sebagai strategi preconditioning untuk mengoptimalkan fungsi SPM-TP dalam terapi regenerasi tulang dan penyembuhan fraktur. Namun, penelitian eksperimental lebih lanjut masih diperlukan untuk memvalidasi efek restriksi nutrisi terhadap diferensiasi osteogenik SPM-TP secara fungsional dan molekuler, serta memastikan keamanan dan efektivitasnya sebelum diterapkan dalam konteks klinis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan penuh rasa syukur, penulis menyampaikan apresiasi kepada Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma atas segala bentuk dukungan akademik dan penyediaan sarana yang berperan penting dalam tersusunnya kajian ini. Ucapan terima kasih yang tulus juga diberikan kepada Dr. dr. Helsy Junaidi, M.Biomed., Dr. dr. Wahyunia Likhayati Septiana, M.Biomed., selaku dosen pembimbing, atas kesabaran, arahan, serta masukan konstruktif yang senantiasa membantu penulis selama proses penulisan. Ucapan terima kasih juga penulis tujukan kepada Simbelmawa serta Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi (Kemenristekdikti) atas dukungan, fasilitas,

serta kesempatan yang diberikan sehingga kajian ini dapat terlaksana dengan baik. Selain itu, apresiasi diberikan kepada rekan-rekan serta semua pihak yang telah berkontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga penulisan review ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarugaser R, Hanoun L, Keating A, Stanford WL, Davies JE. Human mesenchymal stem cells self-renew and differentiate according to a deterministic hierarchy. *PLoS One*. 2009;4(8):e6498.
2. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose derived stem cells—a review. *Biotechnology advances*. 2018;36(4):1111-26.
3. Joo HS, Suh JH, Lee HJ, Bang ES, Lee JM. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(3):727.
4. Puca F, Fedele M, Rasio D, Battista S. Role of diet in stem and cancer stem cells. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(15):8108.
5. Mihaylova MM, Cheng CW, Cao AQ, Tripathi S, Mana MD, Bauer-Rowe KE, et al. Fasting Activates Fatty Acid Oxidation to Enhance Intestinal Stem Cell Function during Homeostasis and Aging. *Cell Stem Cell*. 2018;22(5):769-78.e4.
6. Faris MeA-IE, Hussein RN, Al-Kurd RaA, Al-Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK. Impact of Ramadan Intermittent Fasting on Oxidative Stress Measured by Urinary 15-F2t-Isoprostane. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012(1):802924.
7. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell*

8. Res Ther. 2019;10(1):68.
8. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022;14(3):37498. kutipan (APA/Vancouver). Commented [SA15]: Periksa kembali konsistensi gaya
9. Ramaswamy Reddy SH, Reddy R, Babu NC, Ashok GN. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(3):367-74.
10. Cai J, Chen H, Xie S, Hu Z, Bai Y. Research Progress of Totipotent Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2022;31(13-14):335-45.
11. Romito A, Cobellis G. Pluripotent Stem Cells: Current Understanding and Future Directions. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9451492.
12. Putra A. Basic molecular stem cell. Unissula Press; 2019.
13. Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Investig*. 2019;6:19.
14. Semenova E, Grudniak MP, Machaj EK, Bocian K, Chroscinska-Krawczyk M, Trochonowicz M, et al. Mesenchymal Stromal Cells from Different Parts of Umbilical Cord: Approach to Comparison & Characteristics. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(5):1780-95.
15. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal*. 2011;9:12.
16. Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells*. 2014;6(2):195-202.
17. Suyoko A, Prasetyaningrum PW, Septisetyani EP. Simple Procedure for the Isolation of Mesenchymal Stem Cells from Different Parts of the Human Umbilical Cord. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. 2022;13(2):104-13.
18. Han YF, Tao R, Sun TJ, Chai JK, Xu G, Liu J. Optimization of human umbilical cord mesenchymal stem cell isolation and culture methods. *Cytotechnology*. 2013;65(5):819-27.
19. Yetkin-Arik B, Jansen SA, Varderdou-Minasian S, Westendorp B, Skarp KP, Altelaar M, et al. Mesenchymal stromal/stem cells promote intestinal epithelium regeneration after chemotherapy-induced damage. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):125.
20. Mana MD, Kuo EY-S, Yilmaz ÖH. Dietary regulation of adult stem cells. *Current stem cell reports*. 2017;3(1):1-8.
21. García-Guerrero CA, Fuentes P, Araya MJ, Djouad F, Luz-Crawford P, Vega-Letter AM, et al. How to enhance MSCs therapeutic properties? An insight on potentiation methods. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):331.
22. Nuschke A, Rodrigues M, Wells AW, Sylakowski K, Wells A. Mesenchymal stem cells/multipotent stromal cells (MSCs) are glycolytic and thus glucose is a limiting factor of in vitro models of MSC starvation. *Stem cell research & therapy*. 2016;7(1):179.
23. Pawar M, Pawar V, Renugalakshmi A, Albrakati A, Uthman US, Dewan H, et al. Glucose and serum deprivation led to altered proliferation, differentiation potential and AMPK activation in stem cells from human deciduous tooth. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;12(1):18.
24. Asti AL, Croce S, Valsecchi C, Lenta E, Grignano MA, Gregorini M, et al. Characterization of Mesenchymal Stromal Cells after Serum Starvation for Extracellular Vesicle Production. *Applied Sciences*. 2024;14(13):5821.
25. Mazziotta C, Lanzillotti C, Iaquina MR, Taraballi F, Torreggiani E, Rotondo JC, et al. MicroRNAs modulate signaling pathways in osteogenic

- differentiation of mesenchymal stem cells. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(5):2362.
26. Komori T. Regulation of proliferation, differentiation and functions of osteoblasts by Runx2. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(7):1694.
27. Infante A, Rodríguez CI. Osteogenesis and aging: lessons from mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*. 2018;9(1):1-7.
28. Wang K-X, Xu L-L, Rui Y-F, Huang S, Lin S-E, Xiong J-H, et al. The effects of secretion factors from umbilical cord derived mesenchymal stem cells on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *PloS one*. 2015;10(3):e0120593.
29. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *Int J Med Sci*. 2018;15(1):36-45.