



**MODUL MATA KULIAH BIOLOGI SEL
(NCA 103)**

Topik :
Stem Cell (Sel Punca)

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL
2020

Stem Cell (Sel Punca)

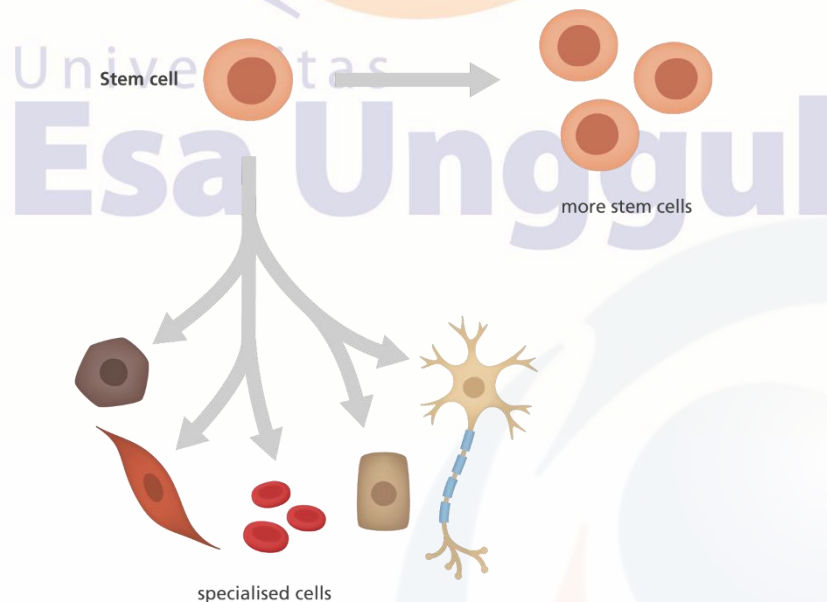
Tujuan;

1. Mahasiswa mampu menjelaskan pengertian Stem Cell
2. Mahasiswa mampu menganalisis berbagai jenis Stem cell dan kegunaannya

A. URAIAN

1. Pendahuluan

Istilah stem cell atau sel punca diperkenalkan pertama kali oleh ahli histologi dari Rusia yaitu Alex Ander Maksimov pada kongres hematologi di Berlin tahun 1908. Alex mengatakan bahwa di dalam tubuh organisme terdapat ada sel induk yang membentuk sel darah. Pada tahun 1978, terbukti ditemukannya sel punca di sumsum tulang belakang manusia yang mempunyai kemampuan membentuk seluruh jenis sel darah pada tubuh manusia.



Gambar 1. Stem cell atau sel punca mampu berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel sesuai dengan kebutuhan

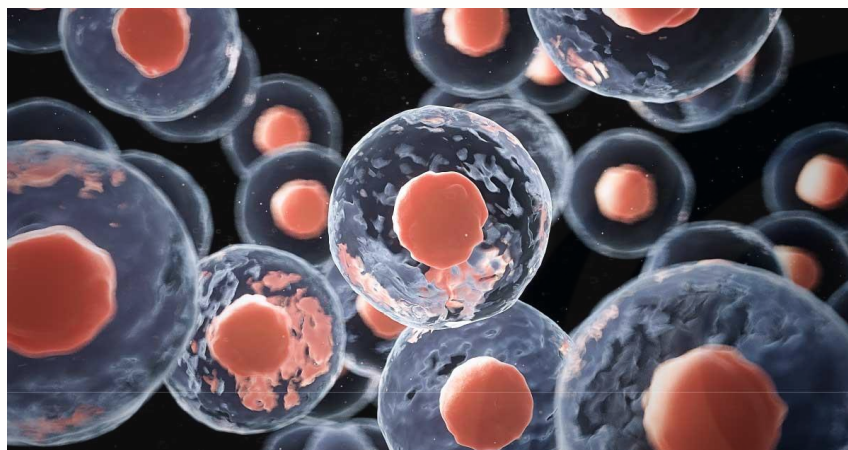
Pada tahun 1981, Gail dan Martin Evans pertama kali mengisolasi sel punca dari embrio. Pada tahun 1998, penelitian ini dilanjutkan oleh peneliti lain dan

melaporkan sel punca dari embrio manusia memiliki potensi untuk tumbuh menjadi berbagai tipe sel dan dapat mengganti sel sel tubuh yang rusak. Pada tahun 2007, Mario Capecchi, Martin Evans, dan Oliver Smithies memperoleh Hadiah Nobel Kedokteran karena berhasil mengubah gen-gen tertentu pada mencit menggunakan sel punca embrionik hewan ini.

Penelitian sel punca terus dikembangkan untuk terapi berbagai penyakit, terutama penyakit degeneratif. Banyak negara di dunia menggunakan terapi sel punca untuk terapi penyakit kelainan hematologi maupun penyakit degeneratif. Beberapa rumah sakit, lembaga penelitian, dan universitas di Indonesia terus mengembangkan penelitian tentang sel punca.

Pengertian stem cell

Stem cell berasal dari kata stem yang artinya batang dan cell berarti sel, maka stem cell atau sel punca adalah sel yang menjadi awal mula dari pertumbuhan sel lain yang menyusun keseluruhan tubuh organisme. Sel punca merupakan awal dari pembentukan berbagai jenis sel penyusun tubuh. Sel punca merupakan sel dari embrio, fetus, atau sel dewasa yang mempunyai kemampuan untuk memperbanyak diri sendiri dalam jangka waktu yang lama, namun belum memiliki fungsi yang spesifik, serta mampu berdiferensiasi menjadi tipe sel tertentu yang membangun sistem jaringan dan organ dalam tubuh.



Gambar 2. Sel punca Embrionik

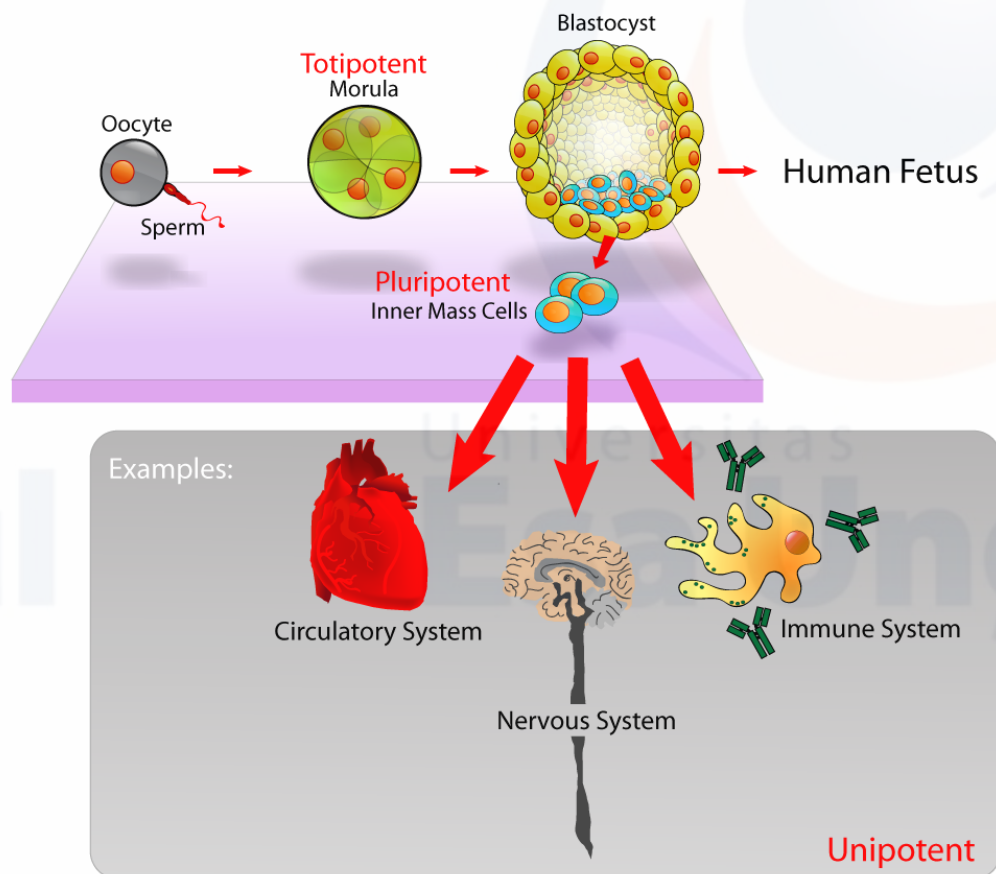
Karakteristik sel punca

Sel punca mempunyai karakteristik antara lain:

1. Mempunyai kemampuan berdiferensiasi, menjadi sel dewasa dalam tubuh yang mempunyai bentuk dan fungsi yang tidak dapat diubah lagi. Sel punca mempunyai karakteristik pada stadium awal perkembangan sel, belum mempunyai bentuk dan fungsi yang khusus, sehingga mampu berdiferensiasi menjadi sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dan lain-lain.
2. Sel Punca memiliki kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri (*self-regenerate/self-renew*), sehingga mampu membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel.

Berdasarkan potensi atau kemampuan berdiferensiasi, sel punca dikelompokkan menjadi:

1. Sel totipotent adalah sel punca yang mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi semua jenis sel. Sel punca ini adalah sel embrionik awal yang mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi membentuk berbagai jenis sel tergantung lingkungan jaringannya yang baru. Bahkan sel punca ini mempunyai kemampuan untuk membentuk satu individu yang utuh. Yang termasuk dalam sel punca dengan kemampuan totipotent adalah zigot dan morula.
2. Sel pluripotent adalah sel punca yang mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi 3 lapisan embrional: ektoderm, mesoderm, dan endoderm. Sel punca ini tidak dapat menjadi jaringan ekstra embrionik seperti plasenta dan tali pusat. Sel punca pluripotent terdapat pada inner cell mass di stadium Blastocyst embrionik, yang akan berdiferensiasi secara invitro menjadi semua sel somatik.
3. Sel multipotent adalah sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. Contoh sel multipotent adalah sel hemopoetic pada sumsum tulang yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel darah (eritrosit, leukosit dan trombosit). Neural stem cell, mampu berdiferensiasi menjadi sel saraf dan sel glia. Pada jaringan dewasa, sel punca multipoten terdapat pada jaringan dan organ untuk menggantikan sel yang hilang atau terluka.
4. Sel unipotent adalah sel punca yang hanya dapat menghasilkan satu jenis sel, tetapi sel punca unipoten mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri (*self-regenerate/self-renew*)

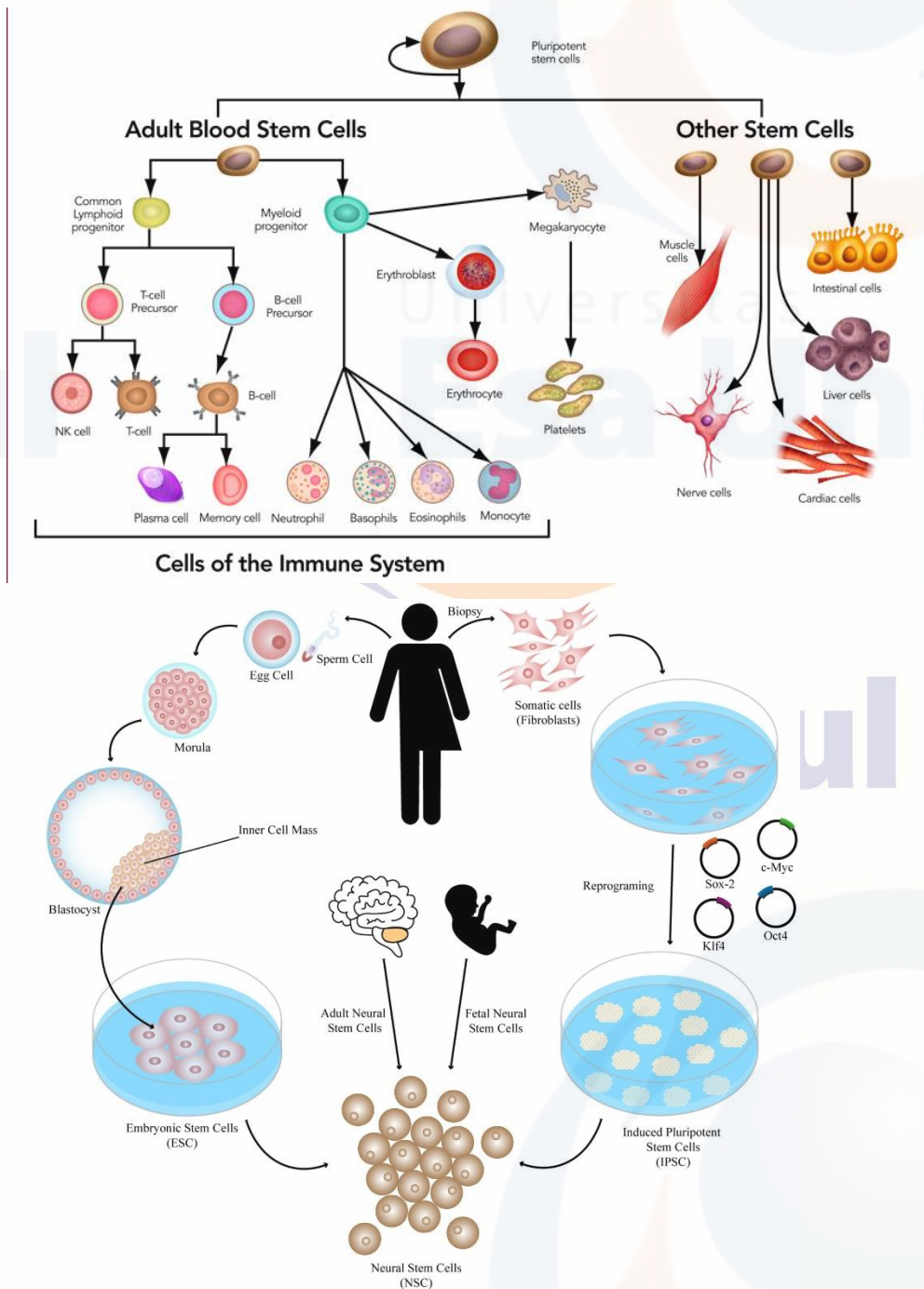


Gambar 3. Berbagai jenis sel punca berdasarkan kemampuannya untuk berdiferensiasi

Berdasarkan sumbernya, sel punca dibagi menjadi dua jenis, yaitu *embryonic stem cell* dan *adult stem cell* yang masing-masing mempunyai fungsi dan karakter yang berbeda.

- 1) *Embryonic stem cell*, sel punca ini berasal dari inner cell mass pada fase blastocyst embrionik yaitu fase embrio yang terdiri dari 50 –150 sel, pada hari ke-5 pasca fertilisasi. Sel punca ini biasanya didapatkan dari sisa embrio yang tidak terpakai dari hasil IVF (invitro fertilization). Namun penelitian dengan menggunakan embryonic sel punca masih terbatas karena kode etik yang agak sulit diproses. Saat ini telah dikembangkan teknik pengambilan sel dari embryonic stem cell dengan tidak membahayakan embrio sehingga dapat terus hidup dan bertumbuh.

- 2) Adult stem cell adalah sel punca yang diambil dari jaringan dewasa, antara lain dari sumsum tulang atau dari jaringan dewasa seperti susunan saraf pusat, adiposit (jaringan lemak), otot rangka, pankreas.



Gambar 3. Sel punca embrionik dan sel punca dari jaringan dewasa

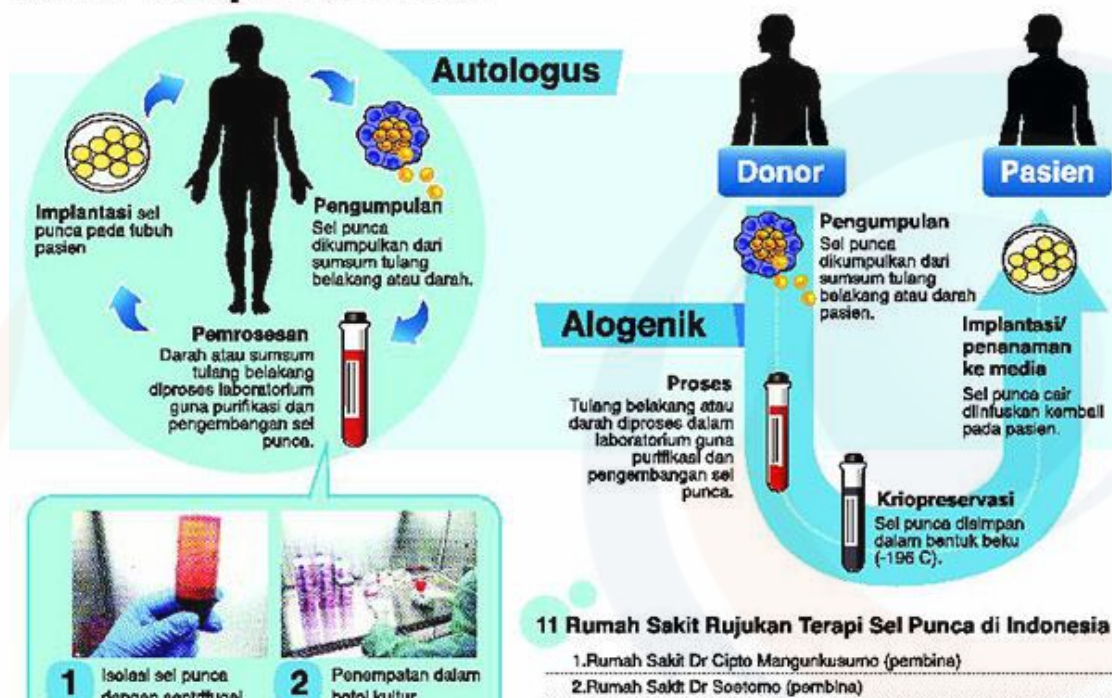
Terdapat 2 jenis sel punca dari sumsum tulang yaitu hematopoietic stem cell dan stromal stem cell. Hematopoietic stem cell juga dapat diperoleh dari darah tepi dan tali pusat. Sedangkan stromal stem cell berasal dari jaringan dewasa.

Adult stem cell mempunyai sifat plastis, artinya selain berdiferensiasi menjadi sel yang sesuai dengan jaringan asalnya, adult stem cell juga dapat berdiferensiasi menjadi sel jaringan lain. Misalnya: neural stem cell dapat berubah menjadi sel darah, atau stromal stem cell dari sumsum tulang dapat berubah menjadi sel otot jantung, dan sebagainya.

Aplikasi sel punca pada terapi penyakit

Sel Punca dapat digunakan pada penderita diabetes, untuk memperbaiki sel-sel pada pulau langerhans kelenjar pankreas yang mengalami kerusakan. Transplantasi sel pulau langerhans diharapkan dapat memenuhi kebutuhan insulin. Keberhasilan transplantasi sel pulau Langerhans tingkat keberhasilan hanya 8%, karena reaksi penolakan terhadap sel transplantasi sangat besar. Untuk mencegah reaksi penolakan transplantasi sel diperlukan steroid dalam jumlah besar; sehingga meningkatkan kebutuhan metabolik pada sel penghasil insulin. Penelitian terakhir, dilakukan transplantasi sel pulau langerhans dalam jumlah banyak dengan metode imunosupresi yang berbeda dengan yang sebelumnya. Setahun setelah transplantasi, sel pulau langerhans pankreas pada seluruh pasien tidak memerlukan injeksi insulin lagi dan gula darahnya tetap normal.

Jenis Terapi Sel Punca



Gambar 4. Tahapan terapi dengan menggunakan sel punca secara autologous dan alogenik

Sel Punca untuk terapi kulit (*Skin Replacement*), peneliti telah dapat membuat epidermis dari keratinosit yang diperoleh dari folikel rambut yang dicabut. Penelitian ini memungkinkan transplantasi epidermis pada pasien itu sendiri, sehingga menghindari masalah penolakan. Terapi ini dilakukan untuk terapi ulkus vena ataupun luka bakar.

Pada pasien penderita Parkinson, ditemukan kematian neuron-neuron transmitter yang mempunyai peran dalam gerakan tubuh yang halus. Dengan berkurangnya dopamin, maka pada pasien penderita Parkinson terjadi gangguan gerakan halus. Transplantasi neuron dopamin diharapkan dapat memperbaiki gejala pada penderita Parkinson. Pada penelitian dengan menggunakan jaringan mesensefalik embrio manusia yang mengandung neuron dopamin, ditemukan adanya perbaikan sel saraf sehingga terjadi peningkatan fungsi neuron dopamin. Namun setelah 1 tahun, 15% dari pasien Parkinson yang ditransplantasi mengalami kekambuhan setelah dosis levodopa dikurangi atau dihentikan.



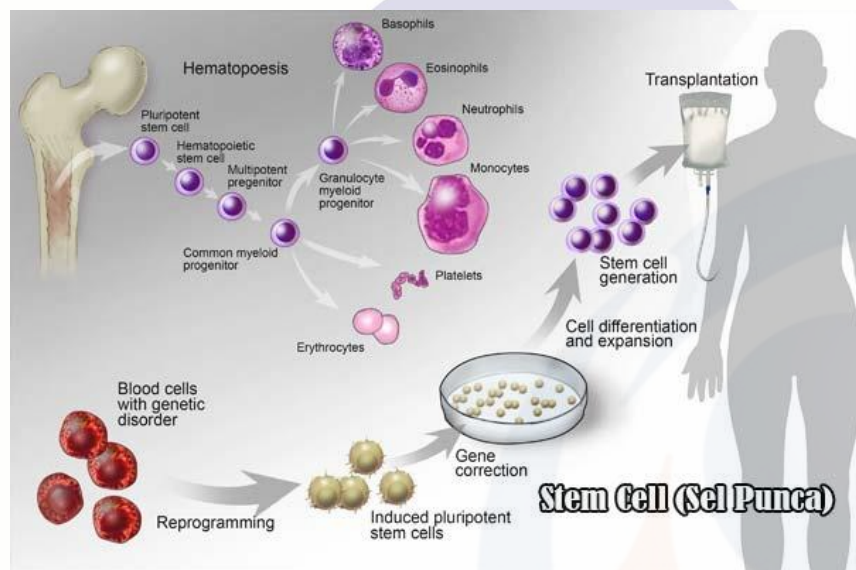
Gambar 5. Terapi sel punca pada sel saraf penderita Parkinson

Terapi sel punca dilakukan untuk penderita stroke, akibat kematian sel-sel otak. Kerusakan sel otak dapat menimbulkan kecacatan permanen karena sel otak tidak mempunyai kemampuan regenerasi. Seiring berkembang pesatnya pengetahuan mengenai sel punca, para pakar menemukan adanya plastisitas pada sel-sel otak. Hasil penelitian menggunakan sel punca dari darah tali pusat manusia yang diberikan secara intra vena pada arteri serebri tikus,

memperlihatkan adanya pengurangan volume lesi sel sebanyak 40% dan 70% kembali fungsi normal.

Hasil penelitian sel punca untuk penyakit jantung membuktikan bahwa adult stem cell dan embryonic stem cell dapat menggantikan sel otot jantung yang rusak dan memberikan pembuluh darah baru. Hasil penelitian dengan mencangkok mononuclear bone marrow cell menghasilkan sepuluh pasien yang diberi sel punca, area infarknya menjadi lebih kecil. Hasil penelitian dengan transplantasi bone marrow mononuclear cells yang diinjeksikan 14 pasien gagal jantung iskemik kronik berat menunjukkan penurunan defek yang signifikan dan perbaikan fungsi sistolik ventrikel kiri global pada pasien yang diterapi.

Investigasi klinis dengan menggunakan sel punca menunjukkan adanya regeneratif berbagai jaringan atau organ yang mengalami kerusakan. Terapi sel punca diharapkan dapat memberikan manfaat besar bagi pasien yang menderita berbagai macam penyakit dan cedera. Manfaat dari transplantasi sumsum tulang bagi pasien yang membutuhkan rekonstruksi hematopoietik dan sistem kekebalan sangat optimis dapat memperbaiki kerusakan organ dan jaringan. Pemanfaatan sel induk embryonic stem cells [ESCs]) dan induced pluripotent stem cells [iPSCs]) untuk berbagai aplikasi penyakit sangat bermanfaat.



Sejak ulasan sebelumnya tentang sel punca dalam uji klinis, telah ada ekspansi berkelanjutan dalam jumlah dan jenis sel punca yang sedang diteliti. Namun, laporan klinis akan terus berkembang dan tren umum akan muncul. Sel-sel induk saraf memberikan janji yang besar untuk perbaikan regeneratif, sel induk

berpotensi dalam pengobatan regeneratif, dan sel-sel stem mesenkim (MSC) merupakan jenis sel yang paling banyak digunakan dalam uji klinis. Sel-sel induk dari plasenta sering digunakan sebagai sel-sel induk atau sel progenitor MSC untuk perbaikan perivaskular dalam pengobatan regeneratif. Uji klinis sel induk hematopoietik (darah) banyak digunakan untuk gene terapi dan terapi sel kanker, dengan teknologi reseptor antigen chimeric.

Embryonic stem cell (ESCs) dan *induced Plural Stem Cell* (iPSCs) merupakan temuan yang memudahkan dalam terapi penyakit akibat kerusakan organ dan jaringan semakin menjajikan. Terapi ini sangat menarik karena sel induk dewasa fungsional sulit diakses, diperluas, atau diturunkan. Tampaknya aplikasi pada mata, pankreas, dan berbagai gangguan atau cedera saraf degeneratif seperti penyakit Parkinson, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dan cedera sumsum tulang belakang menjadi kandidat utama untuk terapi sel berbasis sel induced plural stem cells. Hasil uji klinis pada progenitor oligodendrosit manusia oleh sel punca *human Embryonic Stem Cell* (hESC) untuk perawatan cedera tulang belakang menunjukkan keberhasilan terapi yang signifikan.

Mungkin yang lebih menantang adalah perawatan stroke dan gangguan lain pada otak dan sumsum tulang belakang. Meskipun sejumlah besar studi pada hewan yang menggunakan tipe sel saraf, embrionik, mesenchymal, sumsum tulang, dan darah tali, tampaknya ada sedikit bukti bahwa transplantasi sel induk atau turunannya dapat menggantikan sel yang rusak, merekonstruksi sirkuit saraf, atau meningkatkan hilangnya fungsi setelah stroke. Sel-sel induk saraf manusia yang diabadikan ini tidak mengkolonisasi jaringan otak dan merupakan populasi sementara yang tampaknya memiliki pengaruh trofik pada fungsi otak. Sementara penelitian ini tidak dirancang untuk mengukur kemanjuran, beberapa perbaikan diamati pada kelenturan pasien dan gangguan neurologis. Percobaan fase II kedua sedang dilakukan untuk evaluasi manfaat dari transplantasi sel induk saraf 2-4 bulan setelah stroke, yang melibatkan studi kesia-siaan 41 pasien. (tidak ada kontrol) dalam dua kohort percobaan terpisah. AL adalah penyakit neurodegeneratif onset dewasa yang merupakan hasil dari degenerasi neuron motorik di korteks serebral, batang otak, dan sumsum tulang belakang. Sebuah studi fase I oleh perusahaan Neural-stem untuk pasien ALS rawat jalan dan non-rawat jalan menggunakan injeksi traspinal dari 500.000 hingga 1 juta sel batang saraf tulang belakang janin manusia ke dalam daerah lumbar dan serviks dari

sumsum tulang belakang. Penelitian ini tidak menunjukkan kesulitan terkait sel tetapi sedikit indikasi peningkatan manfaat kelangsungan hidup.

Sangat menarik bahwa MSC sumsum tulang sedang diujicobakan untuk iskemia tungkai kritis tanpa sel endotel dengan manfaat yang sangat minorben yang dicatat dalam uji coba fase I / II. Peristiwa serius yang merugikan terjadi pada plasebo dan kelompok pengobatan. Darah tali pusat MSC juga telah digunakan dalam fase I studies tanpa mempengaruhi kejadian serius dan menunjukkan beberapa perbaikan kecil dalam skor angiografi. Akan menarik untuk membandingkan MSC dengan dan tanpa perawatan kombinasi sel endothelial. Sel Stem Sel Mental yang berasal dari plasenta manusia sedang dalam uji klinis untuk berbagai aplikasi terapi. Sebagian kecil diidentifikasi sebagai MSC plasenta oleh kepatuhannya terhadap plastis dan ekspresi penanda permukaan sel tipikal telah digunakan untuk mengobati pasien dengan fibrosis paru atopi. Dalam fase tunggal, peningkatan takaran acak, peningkatan dosis intravena (1-2 juta sel / kg) fase I study, beberapa efek samping akut minor dan sementara tidak terlihat dan tidak ada peningkatan yang dapat diamati pada parameter yang terkait dengan kondisi penyakit yang terlihat 6 bulan setelah trans-perkebunan. Perusahaan Celgene juga menjual sel turunan plasenta (seperti MSC) untuk mengobati penyakit Crohn (CD) dan multiple sclerosis (MS). Pasien Crohn yang dirawat dengan dua suntikan (terpisah 1 minggu) dari 2 juta sel menunjukkan respon klinis yang membaik dan setengahnya dalam remisi 6 bulan setelah injeksi sel plasenta. Pada dosis lebih tinggi 8 juta sel, hanya sepertiga pasien yang dirawat merespons, dan tidak ada yang sembuh setelah 6 bulan. Data ini menunjukkan variasi klinis dalam respon terhadap terapi sel yang berhubungan dengan dosis kritis. Pada pasien dengan MS yang kambuh dan MS progresif sekunder, sel ditoleransi dengan baik tetapi pengobatan menghasilkan berbagai efek samping yang tidak diinginkan. Data untuk respon klinis adalah variabel dan umumnya menunjukkan bahwa sel tidak meningkatkan kondisi MSc. Jelas bahwa diperlukan lebih banyak informasi tentang mekanisme aksi sel plasenta untuk memungkinkan desain strategis yang lebih baik untuk potensi manfaat bagi pasien MS untuk menjamin uji coba terapi sel diperluas. Ada minat dalam menggunakan sel amnion untuk peningkatan klinis fungsi paru pada bayi prematur dan untuk gangguan pernapasan dewasa lainnya. Namun, sel tidak dapat diperluas secara in vitro dan ada bukti bahwa amniosit yang diperoleh dari plasenta preterm memiliki keterbatasan yang berbeda-entiasi dan kapasitas reparatif in vitro dan pada model hewan fibrosis paru.

Sel-sel cairan amnion juga telah dipelajari dalam model praklinis untuk berbagai aplikasi terapi termasuk perbaikan cedera otak, tetapi mereka tidak pernah berkembang menjadi yang pertama dalam studi klinis manusia. dalam jumlah besar uji klinis. Ada banyak heterogenitas dalam sel yang digambarkan sebagai MSC dan berbagai sumber yang digunakan untuk mengisolasi dan memproduksi populasi MSC untuk uji klinis. Perspektif penting tentang sifat yang sangat berbeda dari populasi MSC yang digunakan secara klinis dan berbagai sumbernya telah ditangani secara kritis baru-baru ini oleh Bianco (2014). MSC secara klasik adalah cell 'postnatal, memperbaharui diri, dan multipotent stemsgiving yang meningkatkan semua jaringan kerangka. Mereka bersifat clonogenik dan membentuk progeni stroma in vitro dan, ketika ditanam, membentuk miniatur organoid dari tulang termasuk tulang dan sumsum tulang, dengan kontribusi inang hematopoietik. Jenis stroma yang disebut MSC yang digunakan secara klinis didefinisikan secara berbeda dari MSC klasik karena mereka diisolasi dari berbagai jenis sel (termasuk biakan curah dari sel stroma stroma sumsum tulang) dengan karakteristik perekatnya pada cawan kultur plastik dan bejana plastik lainnya.

Sifat pleiotropik dari MSC yang meliputi anti-apoptosis, angiogenesis, produksi faktor pertumbuhan, proteksi saraf, anti-fibrosis, dan kemo-tarik memberikan ruang yang luas bagi potensi mereka dalam terapi penyakit. Ini termasuk sifat-sifat mereka dari penekanan peradangan dan kemampuannya untuk meregulasi respon imun patogen yang biasanya diamati dengan transplantasi alogenetik. Kami telah membagi diskusi uji klinis MSC menjadi kondisi yang memanfaatkan sifat penekan kekebalan tubuh mereka, aplikasi untuk regenerasi pada penyakit organ, osteoarthritis dan nyeri punggung bawah terkait (perawatan yang utamanya memanfaatkan sifat anti-inflamasi mereka), dan perbaikan penyakit neurodegeneratif dan cedera. .Immune Suppressive Properties dari MSCsMSCs dan turunannya memiliki peran penting dalam menekan proliferasi sel T yang diaktifkan dan produksi sitokinnya. Mereka juga meningkatkan sel T Regulatory (Tregs) yang meredam serangan sel T pembunuh pada sel atau jaringan asing. Fungsi-fungsi MSC ini telah membuatnya populer untuk studi yang melibatkan kandungan penolakan kekebalan dalam pencangkokan alogenetik. Imunosupresi sistemik oleh MSC sumsum tulang diindikasikan pada pasien transplantasi allograft ginjal untuk kemungkinan peningkatan penolakan dan fibrosis. organ indonor. Graft versus host dis-

convenience (GVHD) adalah konsekuensi serius dari sistem imun inang yang mengenali dan menolak cangkokan alogenetik. MSCs memiliki sifat penekan kekebalan yang penting yang menghambat GVHD dan mereka telah dipelajari dalam uji klinis untuk penyakit GVHD yang resisten terhadap steroid, parah, dan akut selama beberapa waktu. Studi fase II awal oleh Le Blanc dan rekannya menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien GVHD merespons sepenuhnya terhadap satu dari lima juta MSC sumsum tulang (Le Blanc et al., 2008). Data dilaporkan oleh Joanna Kurtzberg pada 2015 untuk 160 anak-anak dengan GVHD yang tidak responsif terhadap steroid yang terdaftar dalam program akses multi-pusat yang diperluas dari Mesoblast Pty Ltd. MSC sekali lagi menunjukkan manfaat bertahan hidup untuk transplantasi sumsum tulang. Sekitar 80% dari pasien kelas B / C dan 50% dari pasien grade D yang lebih parah bertahan hingga 100 hari. Hanya 5% -20% dari pasien prognosis berat ini diharapkan untuk bertahan hidup tanpa MSC therapy.

Masih terlalu dini untuk memutuskan apakah sel-sel induk plasenta, apakah stroma atau lainnya (seperti amniosit) memiliki peran penting di masa depan dalam kedokteran klinis. Jelas penelitian ini akan terus menyelidiki peluang ini. Beberapa kegagalan dalam uji klinis dapat diprediksi berdasarkan bahwa ada data ilmiah yang tidak memadai untuk mendukung manfaat klinis yang luar biasa. Dalam kasus lain, ada manfaat klinis yang tidak mencukupi pada efikasi awal untuk menjamin komitmen lebih lanjut dari keuangan yang relatif terbatas. Sangat penting untuk menunjukkan manfaat klinis yang jelas dan signifikan dalam studi fase II karena heterogenitas penyakit manusia dalam studi fase III atau IV yang lebih luas akan sering mengubah signifikansi manfaat kecil yang tampak dalam uji coba awal. Jalur regulasi baru didirikan di Jepang (Konomi et al., 2015), di mana produk dapat memasuki pasar dengan persetujuan sementara jika studi fase II menunjukkan kemanjuran, akan menguji ketahanan seluruh sistem regulasi global. Jika produk tersedia tanpa pengujian untuk mendapatkan manfaat yang memadai maka pasien tidak akan dilayani dengan baik oleh pasien yang berevolusi. Jika kebutuhan untuk studi fase III yang diatur dapat disalurkan dengan, lebih banyak produk dapat tersedia dalam kerangka waktu yang lebih singkat dan lebih hemat biaya. Ulasan saat ini menunjukkan bahwa terapi sel berkembang pesat tetapi beberapa saat ini akan menunjukkan manfaat klinis yang cukup untuk menjamin adopsi mereka sebagai terapi yang berguna dalam sistem regulasi yang disingkat. Karena penelitian dengan bukti ilmiah yang lebih kuat tentang kemungkinan

manfaat klinis dan mekanisme aksi yang diperlihatkan berevolusi dari uji coba frompreclinical, mungkin diharapkan bahwa konversi terapi sel induk yang dibatalkan akan meningkat dengan kuat seiring dengan waktu. Kami optimis dari Tinjauan saat ini bahwa akan ada banyak batang produk sel yang akan memenuhi kriteria produk terdaftar dalam sistem pengaturan yang ditetapkan selama 5 tahun ke depan

B. DAFTAR PUSTAKA

- Chang, Y.S., Ahn, S.Y., Yoo, H.S., Sung, S.I., Choi, S.J., Oh, W.I., and Park,W.S. (2014). Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia:phase 1 dose-escalation clinical trial. *J. Pediatr.*164, 966–972.e966.
- Chen, H.C., Chen, H.L., Lai, J.Y., Chen, C.C., Tsai, Y.J., Kuo, M.T., Chu, P.H.,Sun, C.C., Chen, J.K., and Ma, D.H. (2009). Persistence of transplanted oralmucosal epithelial cells in human cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*50,4660–4668.
- CIRM. (2013). Cell therapies for Parkinson's Disease from Discovery toClinic. Californian Institute for Regenerative Medicine Workshop Report.http://www.cirm.ca.gov/sites/default/files/files/about_cirm/PD_Workshop_WP__10-10-13.pdf.
- Connick, P., Kolappan, M., Crawley, C., Webber, D.J., Patani, R., Michell,A.W., Du, M.Q., Luan, S.L., Altmann, D.R., Thompson, A.J., et al. (2012). Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressivemultiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *LancetNeurol.*11, 150–156.
- Cuenca, N., Ferná ndez-Sa´ nchez, L., McGill, T.J., Lu, B., Wang, S., Lund, R.,Huhn, S., and Capela, A. (2013). Phagocytosis of photoreceptor outer segments by transplanted human neural stem cells as a neuroprotective mechanism in retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*54, 6745–6756.
- Cyranoski, D. (2014). Japanese woman is first recipient of next-genera-tion stem cells. *Nature News* (Nature Publishing Group), September 12,2014.<http://www.nature.com/news/japanese-woman-is-first-recipient-of-next-generation-stem-cells-1.15915>.
- Dimmeler, S., Ding, S., Rando, T.A., and Trounson, A. (2014).

- Translational strategies and challenges in regenerative medicine. *Nat. Med.* 20, 814–821.
- Duijvestein, M., Vos, A.C., Roelofs, H., Wildenberg, M.E., Wendrich, B.B., Verspaget, H.W., Kooy-Winkelaar, E.M., Koning, F., Zwaginga, J.J., Fidler, H.H., et al. (2010). Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 59, 1662–1669.
- Fierce Biotech. (2015) <http://www.fiercebiotech.com/story/athersys-tanks-its-stem-cell-therapy-flunks-phase-ii-stroke-trial/2015-04-17>.
- Forbes, G.M., Sturm, M.J., Leong, R.W., Sparrow, M.P., Segarajasingam, D., Cummins, A.G., Phillips, M., and Herrmann, R.P. (2014). A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 64–71.
- Glass, J.D., Boulis, N.M., Johe, K., Rutkove, S.B., Federici, T., Polak, M., Kelly, C., and Feldman, E.L. (2012). Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells* 30, 1144–1151.
- Glenn, J.D., and Whartenby, K.A. (2014). Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells* 6, 526–539.
- Graw, J. (2010). Eye development. *Curr. Top. Dev. Biol.* 90, 343–386.
- Grealish, S., Diguett, E., Kirkeby, A., Mattsson, B., Heuer, A., Bramouille, Y., VanCamp, N., Perrier, A.L., Hantraye, P., Björklund, A., and Parmar, M. (2014). Human ESC-derived dopamine neurons show similar preclinical efficacy and potency to fetal neurons when grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 15, 653–665.
- Gupta, N., Henry Bi, Y., Sun, L., Gao, D., Ding, C., Li, Z., Li, Y., Cun, W. & Li, Q. (2014). High-efficiency targeted editing of large viral genomes by RNA Guided nucleases. *PLoS Pathog* 10, e1004090.