Dinamika Ekspresi Gen pada Proses Regenerasi Jaringan

Buku ini disusun berdasarkan hasil riset regenerasi jaringan yang menggunakan ekor cecak yang telah diamputasi pada area autotomi. Setiap hari kami mengamati proses regenerasi jaringan yang terjadi sampai ekor yang terbentuk kembali normal. Kami amati secara morfologi, histologi, ekspresi gen dengan menggunakan RT-PCR, serta ekspresi protein dengan uji imunohistokimia. Buku referensi ini juga memuat hasil riset regenerasi jaringan pada ujung jari kaki mencit. Pola pertumbuhan jaringan pada cecak dan mencit sama, lama waktu fase inflamasi, granulasi (proliferasi), dan fase maturasi pada kedua hewan ini sama. Berdasarkan literature dari beberapa artikel dalam jurnal ilmiah, gen yang berperan dalam proses regenerasi jaringan adalah gen yang mampu mengendalikan keadaan hipoksia, gen yang mampu membawa oksigen ke dalam sel, serta gen-gen lain yang berperan dalam biogenesis mitokondria, gen yang berperan membentuk matrik ekstraseluler, serta gen yang berperan dalam proliferasi sel dan morfogenesis jaringan.

Dalam buku ini disajikan gen-gen apa saja yang berperan dalam proses tersebut, serta pada fase kapan gen tersebut mencapai puncak ekspresinya yang menunjukkan peran gen tersebut pada fase tersebut. Sehingga tergambarkan dinamika ekspresi gen-gen tersebut dari mulai proses inflamasi, granulasi dan maturasi jaringan. Gen-gen tersebut ada yang bersifat saling mensuport ada yang menghambat ekspresi gen lainnnya sehingga proses regenerasi jaringan dapat terjadi akibat dinamika gen-gen tersebut.

Semoga dapat menginspirasi untuk dilakukan penelitian lebih lanjut, sehingga regenerasi jaringan pada organisma tingkat tinggi yang memiliki keterbatasan dalam regenerasi jaringan dapat diterapkan.

PT Insan Cendekia Mandiri Group
Perumahan Gardena Maisa 2 Blok F03,
Koto Baru, Kec. Kubung, Solok
Email : PTbic@gmail.com
Website : www.insancendekiamandiri.co.id

IKAPI
IKATAN PENERBIT INDONESIA

PENDIDIKAN
ISBN 978-623-348-736-8
9 786233 487368

DINAMIKA EKSPRESI GEN PADA PROSES REGENERASI JARINGAN

Dr. Titta Novianti, M.Biomed.

Dinamika Ekspresi Gen pada Proses Regenerasi Jaringan

Dr. Titta Novianti, M.Biomed.

Universitas Unggul
Universitas Esa Unggul

DINAMIKA EKSPRESI GEN

Pada Proses Regenerasi Jaringan

Universitas Esa Unggul

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4
Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26
Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:
penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

PT Insan Cendekia Mandiri Group

DINAMIKA EKSPRESI GEN

Pada Proses Regenerasi Jaringan

Dr. Titta Novianti, M.Biomed.

Universitas Esa Unggul

DINAMIKA EKSPRESI GEN PADA PROSES REGENERASI JARINGAN

Dr. Titta Novianti, M.Biomed.

Editor:
Anesha Primayeszky

Desainer:
Mifta Ardila

Sumber Gambar Kover:
Freepik.com

Penata Letak:
Anesha Primayeszky

Proofreader:
Tim ICM

Ukuran:
xiv, 98 hlm., 15,5 cm x 23 cm

ISBN:
978-623-348-736-8
Cetakan Pertama:
April 2022

Hak Cipta 2022, pada Dr. Titta Novianti, M.Biomed.

Isi di luar tanggung jawab penerbitan dan percetakan

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Anggota IKAPI: 020/SBA/20
PENERBIT INSAN CENDEKIA MANDIRI
(Grup Penerbitan PT. INSAN CENDEKIA MANDIRI)

Perumahan Gardena Maisa 2, Blok F03, Nagari Koto Baru, Kecamatan Kubung,
Kabupaten Solok, Provinsi Sumatra Barat – Indonesia 27361
HP/WA: 0813-7272-5118
Website: www.insancendekiamandiri.co.id
E-mail: insancendekiamandirigroup@gmail.com

Daftar Isi

DAFTAR SINGKATAN vii

PRAKATA ix

DAFTAR GAMBAR xi

DAFTAR TABEL xiii

BAB 1. PENDAHULUAN 1

BAB 2. KEMAMPUAN REGENERASI PADA HEWAN 7

BAB 3. PROSES REGENERASI 13

A. Fase Inflamasi 15

B. Fase Granulasi 18

C. Fase Konstruksi Luka (Maturasi) 21

BAB 4. EKSPRESI GEN 25

A. Hipoksia 26

B. Protein Pembawa oksigen 36

C. Biogenesis Mitokondria 41

D. Respirasi Sel 45

E. Reactive Oxygen Spesies 47

F. Proliferasi dan Morfologi 51

BAB 5. DINAMIKA EKSPRESI GEN PADA REGENERASI JARINGAN 63

BAB 6. PENUTUP 71

DAFTAR PUSTAKA **73**

TENTANG PENULIS **79**

Universitas Esa Unggul

Daftar Singkatan

ADAM: A Disintegrin And Metalloproteinase

ANF: Atrial Natriuretic Factor

Cyt: Cytochrome

Cygb: Cytoglobin

Dhh: Desert Hedgehog

EPO: Eritropoetin

GADPH: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase

GLUT: Glutation

H2O2: Hidrogen Peroksida

HIF: Hypoxia Inducible Factor

Hh: Hedgehog

HK: Hexokinase

IGF: Insulin Like Growth Factor

Ihh: Indian Hedgehog

KGF: Keratinocyte Growth Factor

KRT: Keratine

LEP: Leptitene

LRP: LDL Receptor related Protein

Mb: Mioglobin

MET: Metation

MIC: Major histocompatibility complex (MHC) class I chain related

MMP: Matriks Metaloproteinase

MnSOD: Mangan Superoksida Dismutase

Nb: Neuroglobin

NEG: Nedgative Effect of Gut

NGF: *Nerve Growth Factor*

NIP: Nodulin 26-like Intrinsic Protein

PDGF: *Platelete Derived Growth Factor*

PGC: Progastricsin

PHD: Prolyl Hydroksilase Domain

pVHL: *von Hippel-Lindau* protein

ROS: *Reactive Oksigen Species*

Shh: Sonic Hedgehog

SOD: Superoxide Dismutase

TGF: Tumor Growth factor

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Prakata

Puji syukur ke hadirat Allah atas segala nikmat-Nya, sehingga teselesaikannya buku referensi ini. Buku ini disusun berdasarkan hasil riset penulis selama mengambil program doktor dan setelah pendidikan selesai dari dana hibah Riset Kementrian Pendidikan Tinggi. Terima kasih tidak terhingga kepada Prof. dr. Mohaman Sadikin, D.Sc., dan Prof. Dr. dr. Sri Widia A Jusman, MS., atas segala bimbingannya selama melakukan riset regenerasi jaringan ekor cecak pada masa pendidikan di Program Doktor Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Terima kasih kepada Kementrian Pendidikan Tinggi, riset dan inovasi atas dana hibah yang telah diberikan selama 2 tahun meneliti regenerasi jaringan pada ujung jari kaki mencit. Tak lupa terima kasih kepada seluruh pimpinan Universitas Esa Unggul, rekan kerja, dan seluruh civitas akademik yang selalu mensupport kinerja kami dalam meningkatkan kemampuan akademik. Terima kasih kepada seluruh keluarga, putra-putri tercinta.

Semoga buku ini bermanfaat untuk semua dalam rangka pengembangan riset regenerasi jaringan, dan akan terus dikenbangkan sejalan dengan riset yang masih terus dilakukan hingga saat ini.

Penulis

Universitas
Esa Unggul

Daftar Gambar

Gambar 1. Berbagai teknik rekayasa jaringan (*Tissue engineering*) 5
Gambar 2. Kemampuan regenerasi jarngan pada ekor ikan zebra fish yang diamputasi 9
Gambar 3. Regenerasi jaringan pada kaki salamander 10
Gambar 4. Kemampuan regenerasi pada ekor cecak setelah melakukan autotomy untuk melindungi diri dari pemangsanya 11
Gambar 5. Regenerasi jaringan pada ujung jari kaki mencit; A. Sehari setelah amputasi; B. 25 hari setelah amputasi 11
Gambar 6. Siklus regenerasi jaringan dari mulai luka pada hari 0 15
Gambar 7. Potongan longitudinal sediaan histologis pada regenerasi jaringan ekor cecak hari ke 1 setelah autotomi 16
Gambar 8. Regenerasi jaringan ekor cecak setelah hari ke 5 proses autotomi pada fase granulasi 20
Gambar 9. Regenerasi jaringan ekor cecak setelah hari ke 13 autotomi 22
Gambar 10. Regulasi HIF 1a oleh enzim PHD pada kondisi hipoksia dan normoksi 29
Gambar 11. Hasil pewarnaan imunohistokimia protein HIF-1α 31
Gambar 12. Ekspresi mRNA HIF-1α dari hari ke-1 sampai hari ke-30 setelah amputasi ekor cecak 33
Gambar 13. Hasil pewarnaan imunohistokimia protein HIF-2α 35
Gambar 14. Ekspresi mRNA HIF-2α dari hari ke-1 sampai hari ke-30 setelah amputasi ekor cecak 36
Gambar 15. Ekspresi mRNA Cygb dari hari ke-1 sampai

hari ke-30 setelah amputasi ekor cecak 40
Gambar 16. Hasil pewarnaan imunohistokimia protein Cygb 41
Gambar 17. Ekspresi relatif mRNA PGC-1α dari hari ke-1 sampai hari-30 setelah amputasi ekor cecak 45
Gambar 18. Ekspresi gen Cyt-c pada proses regenerasi jaringan ujung jari kaki mencit 47
Gambar 19. Berbagai reaksi pembentukan dan penguraian senyawa ROS dalam krista mitokondria 50
Gambar 20. Ekspresi relatif mRNA MnSOD mulai dari hari ke-1 sampai hari-30 setelah amputasi ekor cecak 51
Gambar 21. Morfologi pertumbuhan jari kaki mencit pasca amputasi 52
Gambar 22. Aktivitas sel pada jaringan akar kuku dan jaringan ikat hari ke-1 sampai hari ke-5 53
Gambar 23. Ekspresi mRNA gen PDGF dari hari 1 sampai ke 30 setelalh amputasi ujung jari kaki mencit 54
Gambar 24. Ekspresi mRNA gen ADAM-17 dari hari 1 sampai ke 30 setelah amputasi ujung jari kaki mencit 56
Gambar 25. Ekspresi mRNA gen Wnt-5a dari hari 1 sampai ke 30 setelalh amputasi ujung jari kaki mencit 58
Gambar 26. Ekspresi mRNA gen Shh dari hari 1 sampai ke 30 setelalh amputasi ujung jari kaki mencit 59
Gambar 27. Dinamika berbagai ekspresi gen pada proses regenerasi jaringan pada ekor cecak dan ujung jari kaki mencit yang diamputasi 68

Daftar Tabel

Tabel 1. Kelompok gen target yang diregulasi oleh HIF 1α 29

Universitas Esa Unggul

Universitas
Esa Unggul

Bab 1.

Pendahuluan

Regenerasi jaringan merupakan upaya organisme untuk memperbaiki jaringan yang mengalami cedera melalui pertumbuhan jaringan baru menggantikan jaringan rusak untuk kembali ke keadaan normal. Regenerasi jaringan diharapkan dapat memulihkan struktur dan fungsi jaringan sehingga dapat beraktivitas kembali seperti sedia kala.

Regenerasi jaringan sangat penting bagi makhluk hidup, terutama pada saat organisme mengalami luka pada jaringan atau organ akibat infeksi atau kecelakaan. Proses regenerasi diharapkan mampu memperbaiki jaringan akibat luka yang dialaminya, sehingga dapat beraktivitas kembali dan menjalankan fungsi seperti semula. Oleh karena itu proses regenerasi jaringan bersifat esensial bagi kelangsungan makhluk hidup. Regenerasi jaringan dalam ilmu biologi adalah proses pembaharuan, restorasi, dan pertumbuhan genom, sel dan organisme.

Regenerasi jaringan merupakan proses alami yang akan terjadi pada saat organisme mengalami luka atau amputasi. Tidak semua organisme mengalami proses regenerasi secara sempurna, luka yang terjadi tertutupi kembali namun tidak mampu mengembalikan jaringan atau organ kepada keadaan semula setelah luka atau setelah mengalami amputasi.

Pada hewan tingkat rendah baik kelompok avertebrata dan vertebrata memiliki kemampuan regenerasi untuk memperbaiki jaringan yang rusak pada bagian tubuhnya secara ekstensif akibat

luka. Semakin rendah tingkatan taksonomi hewan, maka semakin tinggi daya regenerasinya, dan sebaliknya semakin tinggi tingkat taksonomi hewan, maka kemampuan regenerasinya semakin rendah.

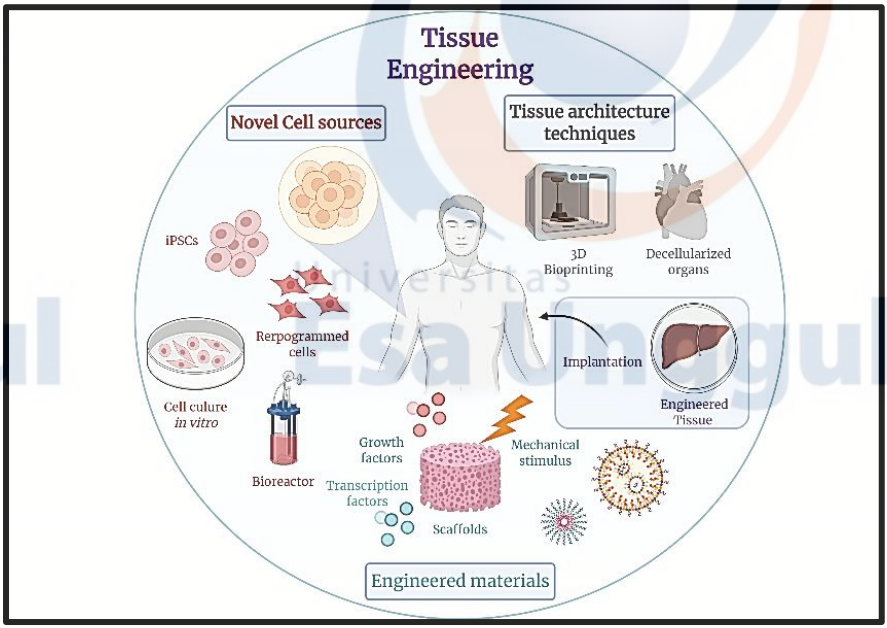
Hydra, cacing pita, bintang laut, memiliki daya regenerasi tinggi saat kehilangan bagian tubuhnya. Pada hewan vertebrata, kemampuan ini terbatas hanya pada beberapa organ tertentu dan pada hewan tertentu. Ikan memiliki daya regenerasi pada siripnya, urodela memiliki daya regenerasi pada ekornya, demikian juga cecak dan kadal memiliki kemampuan regenerasi pada ekormya setelah mengalami autotomi. Pada mamalia seperti manusia, tikus, dan mamalia lain, daya regenerasinya sangat terbatas, hanya pada organ tertentu saja. Manusia, sebagai organisme dengan tingkatan taksa tertinggi memiliki daya regenerasi yang sangat terbatas.

Pada umumnya, mamalia memiliki kemampuan regenerasi pada seluruh jaringan pada tahap embrio. Daya regenerasi mamalia pada tingkat dewasa hanya terjadi pada sebagian kecil jaringan. Daya regenerasi jaringan pada manusia hanya terjadi pada organ kulit, hati, dan baru-baru ini ditemukan daya regenerasi di susunan saraf pusat. Kemampuan regenerasi pada manusia yang sangat terbatas ini, memicu para ilmuwan untuk mengembangkan berbagai teknologi dan metode dalam proses regenerasi jaringan di dunia kedokteran.

Regenerasi jaringan di dunia kedokteran semakin berkembang pesat dengan ditemukannya berbagai metode perekayasaan untuk mengembalikan, memelihara, atau memperbaiki fungsi jaringan dan organ yang rusak. Rekayasa jaringan ini memberikan banyak harapan dalam beberapa dekade terakhir. Penelitian yang signifikan terus dikembangkan untuk memecahkan berbagai masalah yang terkait dengan kerusakan jaringan.

Berbagai riset di bidang rekayasa jaringan atau *tissue engineering* terus dikembangkan menggunakan berbagai metode antara lain sel punca, matriks metaloproteinase (MMP) sintetik, kolagen, magnetik nanopartikel, dan teknik scaffold sebagai upaya memperbaiki jaringan yang rusak dan mengembalikan fungsi jaringan tersebut. Oleh karena itu penelitian mengenai regenerasi jaringan terus dikembangkan sebagai upaya terapi pada manusia saat mengalami luka atau amputasi.

Universitas Esa Unggul



Gambar 1. Berbagai teknik rekayasa jaringan (*tissue engineering*)

Universitas
Esa Unggul