

PROFESOR HADYANTO LIM

STEM CELL EPIGENETIK

Edisi 1



PT. SOFMEDIA

Edisi 1

2016

STEM CELL EPIGENETIK

**Profesor Hadyanto Lim,
Dr. dr. M.Kes, SpFK, FESC, FIBA, FAHA**

Professor of Pharmacology and Molecular Sciences,
Cardiovascular Division, Department of Pharmacology and Molecular Biology
Faculty of Medicine, Methodist University of Indonesia (UMI), Medan
Cardiovascular Molecular Biology Research, Postgraduate Program,
Faculty of Medicine, University of Sumatra Utara (USU), Medan.



PT. SOFMEDIA



PT. SOFMEDIA

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

UNDANG-UNDANG NO. 28 TAHUN 2014 TENTANG HAK CIPTA

Pasal 113,

- ayat (2) : 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 Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- ayat (3) : 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 a, huruf b, huruf c, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- ayat (4) : Setiap orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 4.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

SM. MD. 99. 67. 2016

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes, Sp.FK, FESC, FIBA, FAHA
Stem Cell Epigenetik Edisi 1

Alamat Distributor : - Jl. Mustang, The Palace Residence, Blok B - No. 39, Medan Polonia.
P.T. SOFMEDIA : - Jl. Ibus Raya, No. 110, Medan.
- Jl. Karya No. A2, A3, A4, Komplek Karya Centre.

Editor : Tim PT. SOFMEDIA

Desain Sampul

Setting & Layout Isi : Tim PT. SOFMEDIA

Diterbitkan & dicetak oleh PT. SOFMEDIA - Medan

E-mail : sofmedia.hadytama88@gmail.com

Cetakan Pertama : 2016

ISBN : 978 - 602 - 8604 - 68 - 0

Isi tulisan dalam buku tanggung jawab Penulis

DIPERSEMBAHKAN UNTUK

SOPHIA HADYANTO, S.H., M.H.

Istri saya senantiasa memberi semangat dan kedamaian

**VINA HADYANTO, STEVEN HADYANTO,
RICHARD HADYANTO**

Anak-anak saya yang memberi energi dalam kehidupan



KATA PENGANTAR

Dalam laporan awal artikel Human Genome Project yang dimuat di jurnal terkemuka dunia, *Nature* tahun 2011, oleh satu konsorsium melibatkan 20 kelompok peneliti dari 6 negara besar mengemukakan “*it is has not escaped our notice that the more we learn about the human genome, the more there is to explore.*” “Tidak luput dari perhatian kami bahwa semakin banyak kita pelajari tentang genom manusia, semakin banyak pula harus kita eksplorasi.” Ungkapan yang mirip dengan kalimat yang amat terkenal disampaikan pertama kali oleh Watson dan Crick dalam artikel “Struktur DNA” di jurnal yang sama, tahun 1953 “*It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.*” “Tidak luput dari perhatian kami bahwa pasangan basa spesifik yang kami postulasikan dapat menjelaskan mekanisme replikasi materi genetik.” Kalimat yang diungkapkan ini menjadi batu loncatan perkembangan ilmu biologi molekuler, bukan mega proyek yang mengungkapkan berbagai mekanisme kejadian patobiologi pada tingkat genom, melainkan kemajuan pengetahuan yang akhirnya sampai pada tingkat pengetahuan “EPIGENETIK”, yang menjelaskan semua perubahan ekspresi gen yang mendasari perubahan fenotipe penyakit tanpa mengubah sekuensi gen, sampai pada diferensiasi stem cell.

EPIGENETIK adalah hasil perkembangan penelusuran genom yang belum lengkap, sehingga “ILMU BARU GENETIK” pantas disandang oleh “EPIGENETIK”, untuk menjelaskan permasalahan yang tidak dapat diungkapkan oleh “ILMU GENETIK”. Oleh sebab itu, perubahan fenotipe pada tingkat stem cell, tidak luput dari pengaruh dinamika lanskap epigenetik. Sehingga mekanisme stem cell baik pluripotensi, diferensiasi, dediferensiasi, *reprogramming*, yang merupakan bagian plastisitas stem cell dapat dijelaskan, dan menjadi landasan dalam pengembangan terapi stem cell untuk proses perbaikan dan regenerasi jaringan yang rusak akibat penyakit kardiovaskuler, stroke, diabetes melitus juga penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson.

Buku Stem Cell Epigenetik ini tersusun atas 6 bab. Bab 1, memaparkan tentang penemuan sel, ilmu stem cell sampai pada epigenetik, sehingga dapat dirangkaikan proses perkembangan pengetahuan. Pada bab 2, menjelaskan bahwa epigenetik adalah suatu ilmu baru yang mengungkapkan proses yang terjadi di dalam genetik yang berpengaruh pada fenotipe. Bab 3, memaparkan stem cell *self renewal* sebagai salah satu sifat stem cell dengan penjelasan mekanisme pada tingkat epigenetik. Bab 4, mengungkapkan bagaimana diferensiasi stem cell berperan penting terhadap proses perbaikan dan regenerasi pada jaringan yang mengalami injuri dan inflamasi. Dengan berlandaskan pada penjelasan epigenetik, maka proses pemahaman menjadi lebih detail. Bab 5, memaparkan pengetahuan diferensiasi sel yang direprogram menjadi tipe sel pada turunan yang berbeda. Penelitian *reprogramming* direk secara *in vivo* saat ini menjadi trend penelitian dunia, yang berupaya untuk mengubah sel yang abnormal menjadi normal kembali dalam tubuh manusia dengan mengubah identitas sel. Sedangkan bab terakhir memfokuskan pada kemampuan stem cell berubah menjadi tipe sel lain pada garis turunan berbeda pada berbagai organ tubuh.

Buku ini tidak akan dapat diselesaikan tanpa dorongan dan pengertian dari berbagai pihak. Kepada PT. Sofmedia yang senantiasa mendorong dan bersedia menerbitkan buku ini, saya ucapkan banyak terima kasih.

Kepada istri saya tercinta, Sophia Hadyanto dan anak-anak saya: Vina Hadyanto, Steven Hadyanto, dan Richard Hadyanto, yang selalu memberikan kedamaian, kebanggaan, dan sukacita dalam kehidupan ini, saya sampaikan terima kasih.

Akhir kata, kami mengharapkan kontribusi kami yang kecil ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan kepada semua pembaca baik kalangan ilmuwan, dokter dan spesialis, para mahasiswa kedokteran dan kesehatan, serta bagian farmasi yang ingin mengembangkan pengetahuan dan penelitian di bidang keilmuan stem cell. Semoga bermanfaat !

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iv
Daftar Isi.....	vi
1. Sel, Stem Cell dan Epigenetik	1
2. Epigenetik : Ilmu Baru Genetik.....	48
3. Stem Cell : Self-Renewal.....	78
4. Stem Cell : Diferensiasi	102
5. Diferensiasi : Reprogram Sel.....	125
6. Stem Cell : Plastisitas dan Dediferensiasi.....	154
Indeks	182

1

Sel, Stem Cell dan Epigenetik

PENDAHULUAN	1
PEMBELAHAN SEL	5
Siklus sel	6
STEM CELL	10
JENIS STEM CELL	11
EMBRYONIC STEM CELL	11
ADULT STEM CELL	14
Bone marrow-derived stem cell	14
<i>Hematopoietic stem cell</i>	14
<i>Nonhematopoietic stem cell</i>	21
Mesenchymal stem cell	21
MSC jaringan adiposa	25
<i>Unfractionized bone marrow-derived stem cell</i>	25
Cardiac Stem Cell	30
Cardiosphere dan Cardiosphere-derived cell	31
INDUCED PLURIPOTENT STEM CELL	32
EPIGENETIK	32

"We shall not cease from exploration. And the end of all our exploring will be to arrive where we started, and know the place for the first time."

- T. S. Eliot -

PENDAHULUAN

Setiap organisme hidup yang bermukim di muka bumi; manusia, hewan, tumbuh-tumbuhan, fungi atau mikroorganisme dibentuk oleh sel. Sel adalah unit dasar biologik, karena sel mampu tumbuh dan berkembang biak, memperbanyak diri, berespon terhadap stimuli serta beradaptasi terhadap lingkungan. Hal ini

menunjukkan sel bersifat dinamis dan mampu menyesuaikan diri terhadap lingkungan mikro (niche). Karena itu, sel disebut sebagai pembentuk kehidupan makhluk hidup.

Pemahaman sel sebagai unsur pembentuk organ tubuh yang menunjang kehidupan didasarkan atas penemuan sel pada tahun 1665. Ilmuwan Inggris Robert Hooke, seorang kurator



Hadyanto Lim, meraih gelar dokter tahun 1991 dari Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia (FK UMI). Pada tahun 1999 mengikuti S2 Program Studi Biomedik Bidang Keahlian Farmakologi, Program Pascasarjana USU Medan dan lulus pada tahun 2001. Tahun 2003-2005 mengikuti Studi Doktor Ilmu Kedokteran dalam bidang Kedokteran Kardiovaskuler (Cardiovascular Medicine) pada Sekolah Pascasarjana USU Medan dengan mendapatkan predikat Cum Laude. Pada tahun 2006 memperoleh Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) dari Asosiasi Jantung Eropa, dan tahun 2007 beliau memperoleh gelar Dokter Spesialis Farmakologi (SpFK) dari Perhimpunan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik Indonesia (PERDAFKI). Pada tahun 2011, sebagai ilmuwan Internasional yang meraih Fellow of the American Heart Association (FAHA) dari asosiasi bidang penelitian jantung terkemuka dunia di Amerika Serikat.

Atas kiprahnya di bidang pendidikan, beliau dikukuhkan sebagai guru besar di Universitas Methodist Indonesia. Beliau diamanahi untuk mengampu bidang Farmakologi Kardiovaskuler dan Biologi Molekuler di Fakultas Kedokteran UMI. Pemimpin Redaksi Jurnal Kedokteran Methodist FK UMI (2003-sekarang). Dosen Luar Biasa Bidang Biologi Molekuler dan Scientific Writing, Program Pascasarjana, FK USU (2007-sekarang) dan menjadi Co-promotor Program Studi Doktor (S3), Program Pascasarjana, FK USU (2007-sekarang).

Telah banyak buku dihasilkan baik terjemahan dalam berbagai disiplin ilmu kedokteran maupun hasil karya sendiri. Buku yang telah diterbitkan oleh PT Sofmedia, diantaranya: Buku Farmakologi Kardiovaskuler : Mekanisme dan Aplikasi Klinis edisi 1 (2008) dan 2 (2009). Revolusi Sel Punca Kedokteran Kardiovaskuler volume 1 (2010) dan Revolusi Stem Cell Therapy Penyakit Kardiovaskuler Volume 2 (2011). Hasil penelitiannya telah diterbitkan di jurnal terkemuka dunia seperti Circulation Research (USA), Synopsis of Pharmacology (Beijing, China), Cellular and Molecular Life Sciences (Switzerland), Current Cardiology Review (USA), Cardiovascular Research (Oxford, UK) dan disitasi oleh para peneliti dan ilmuwan di seluruh dunia.

Beliau mendapat berbagai penghargaan Internasional antara lain: Excellence Research in Cardiovascular Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University Singapore (NUS), Singapore (2005), Outstanding Honour in the 2007 Edition Cambridge Blue Book, Cambridge, UK (2007), Distinct Honour, in the 2007 Edition Great Minds of the 21st Century, USA (2007), Dedicated, in the 2007 Edition Great Minds of the 21st Century, the American Biographical Institute, in recognition of outstanding contributions for international communities in science and services to humankind, USA (2007), dan Fellow, International Biographical Association (FIBA), Cambridge, UK (2007). Beliau terpilih sebagai dosen berprestasi terbaik Sumatera Utara-Nanggroe Aceh Darussalam, Kopertis Wilayah I, Sumut-NAD tahun 2009. Hasil penelitian tentang "Stem Cell Transplantation for Angina", yang dipresentasikan di Basic Cardiovascular Sciences (BCVS), American Heart Association (AHA), di Phoenix, Arizona, Amerika Serikat, tahun 2016, terpilih sebagai salah satu terbaik. Pinnacle of Achievement in Stem Cell Research - IBC Cambridge, UK (2016). Distinguished Service to the Health Profession Award in Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine -IBC Cambridge, UK (2016).

Saat ini beliau aktif memberikan ceramah di tingkat Nasional dan Internasional. Bidang peminatan penelitian beliau adalah Stem Cell dan Epigenetics serta aplikasinya dalam penyakit jantung koroner dan gagal jantung.



PT. SOFMEDIA

PT. SOFMEDIA

Website : www.gosofmedia.com

E-mail : pt_sofmedia@yahoo.com

Jl. Karya, Komp. Karya Centre No. A2, A3, A4

Medan - Sumatera Utara

Telp : 061 - 80017588

Hp. : 0853 6173 0787

ISBN 978-602-8604-68-0



P.T. SOFMEDIA