

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Upaya untuk memperbaiki atau menggantikan jaringan tubuh yang rusak merupakan salah satu tantangan utama dalam bidang biomedis. Keterbatasan kemampuan regenerasi alami pada banyak jaringan tubuh mendorong berkembangnya pendekatan kedokteran regeneratif berbasis sel dan bioteknologi.

Perkembangan ilmu biomedis dan bioteknologi dalam dua dekade terakhir telah memberikan kemajuan besar dalam bidang kedokteran regeneratif. Salah satu pencapaian penting yang menjadi tonggak sejarah adalah penemuan *Induced Pluripotent Stem Cell* (iPSC) dari sel fibroblas manusia melalui proses pemrograman ulang sel somatik melalui koekspresi faktor transkripsi definitif, yang dikenal sebagai faktor Yamanaka (*OCT4*, *SOX2*, *KLF4*, dan *c-MYC*) oleh Shinya Yamanaka dan tim di Kyoto University pada tahun 2006 (Takahashi and Yamanaka, 2006). Penemuan ini membuka peluang baru era *stem cell* dengan potensi pluripotennya tanpa melibatkan penggunaan embrio seperti pada *Embryonic Stem Cell* (ESC), sehingga mengurangi konflik etika yang sebelumnya menjadi kendala.

Dalam konteks *Personalized Medicine*, di mana setiap pasien akan mendapat pengobatan terbaik yang paling cocok sesuai ciri khas individu masing-masing, iPSC sangatlah menjanjikan untuk dapat memberikan akses pengembangan sel pluripotensi dari sel tubuh pasien sendiri (autologus) untuk layanan terapi regeneratif berbagai jaringan tubuh sehingga dapat menghindari resiko penolakan imunologis yang merupakan tantangan besar selama ini dalam bidang kedokteran regeneratif. Selain itu, pemodelan penyakit dan uji toksisitas obat menggunakan sel iPSC pasien sendiri dapat memberikan gambaran yang jelas sebagai dasar terapi *personalized* yang akan dilakukan pada pasien (Moradi *et al.*, 2019).

Sel fibroblas manusia yang diambil dari kulit merupakan sel somatik target sumber yang paling sering digunakan untuk pengembangan iPSC karena kemudahan dalam pengambilan sampelnya melalui prosedur invasif minimal/biopsi, kemampuan atau ketahanannya untuk tumbuh dengan baik dalam kultur karena daya plastisitasnya yang tinggi, serta stabilitas genetiknya. Dalam tubuh manusia sel fibroblas memiliki fungsi penting dalam sintesis dan pertahanan komponen matriks ekstraseluler sehingga menunjang pembentukan jaringan baru dan pemulihan integritas jaringan yang rusak. Namun demikian, permasalahannya adalah tingkat efisiensi *reprogramming* fibroblas kulit menjadi iPSC masih tergolong rendah, umumnya sekitar 0,01–0,1% (Drozd *et al.*, 2015; Ghaedi and Niklason, 2019; Sivamani *et al.*, 2024). Beberapa hal awal yang mungkin mempengaruhi rendahnya efisiensi ini adalah usia donor dan lokasi pengambilan jaringan fibroblas. Beberapa penelitian melaporkan bahwa fibroblas dari donor yang lebih muda memiliki tingkat proliferasi dan potensi terapeutik yang lebih tinggi dibandingkan fibroblas dari donor dewasa atau lanjut usia (Oliveira *et al.*, 2018; Mitchell *et al.*, 2024). Penelitian Sacco *et al* menunjukkan bahwa fibroblas yang diisolasi dari jaringan abdomen memiliki kemampuan pembentukan koloni yang lebih baik dibandingkan fibroblas yang berasal dari leher, payudara, lengan, atau paha (Sacco *et al.*, 2019). Beberapa penelitian juga mengungkap bahwa adanya kualitas sel yang menurun dan tingkat proliferasi yang rendah, metabolisme atau aktifitas mitokondria yang rendah, serta adanya perbedaan ekspresi basal gen pluripotensi juga berakibat pada perbedaan efisiensi *reprogramming* yang dihasilkan (Jasra *et al.*, 2023; McGrath *et al.*, 2018; Thekkeparambil Chandrabose *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian tersebut, dapat disimpulkan bahwa karakteristik biologis fibroblas di kondisi awal sebelum perlakuan (pemaparan faktor transkripsi) *reprogramming* (tahap *pra-reprogramming*) menentukan keberhasilan proses *reprogramming* menjadi iPSC. Tahap *pra-reprogramming* yang menilai kualitas sel yang memiliki pengaruh/keterkaitan pada kualitas *reprogramming* merupakan tahap krusial yang perlu diperhatikan. Oleh karena itu, penelitian karakterisasi awal sel fibroblas kulit dengan menggunakan sampel sel fibroblas kulit abdomen wanita

dewasa serta sel fibroblas kulit prepusium anak lelaki ini perlu dilakukan untuk mengidentifikasi kualitas dan parameter optimal (misalnya dalam hal morfologi dan tingkat proliferasi, metabolisme, dan ekspresi gen pluripotensi) yang berpengaruh terhadap efisiensi *reprogramming*. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sebuah kontribusi dalam pengembangan penelitian iPSC dan memberikan dasar ilmiah awal bagi pengembangan prosedur layanan terapi masa depan yang berbasis *stem cell* dalam ruang lingkup *personalized medicine* khususnya di pusat pengembangan *stem cell* Universitas dan Rumah Sakit YARSI.

1.2. Rumusan Masalah dan Pertanyaan Penelitian

1.2.1. Rumusan Masalah

Efisiensi *reprogramming* sel fibroblas kulit manusia menjadi iPSC masih rendah dan bervariasi antar sumber jaringan. Kondisi ini diduga dipengaruhi oleh karakteristik biologis fibroblas sebelum perlakuan *reprogramming* (tahap *pre-reprogramming*), seperti morfologi, proliferasi, metabolisme/aktivitas metabolik, dan ekspresi gen pluripotensi. Hingga saat ini, belum tersedia data karakterisasi awal fibroblas kulit manusia dari berbagai sumber (misalnya abdomen wanita dewasa dan prepusium anak) di Indonesia yang dapat digunakan sebagai dasar untuk menentukan kualitas dan parameter optimal bagi proses *reprogramming* menjadi iPSC. Sedangkan data variasi karakteristik personal akan sangat diperlukan dalam upaya pengembangan prosedur/protokol layanan *personalized regenerative therapy* berbasis iPSC.

1.2.2. Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana karakteristik morfologi, proliferasi, metabolisme, dan ekspresi gen pluripotensi dari sel fibroblas pada tahap *pre-reprogramming* yang diisolasi dari jaringan kulit abdomen wanita dewasa dan prepusium anak?
2. Apakah variasi sumber mempengaruhi perbedaan morfologi, proliferasi, metabolisme, dan ekspresi gen pluripotensi sel fibroblas?
3. Berdasarkan karakteristik tersebut, sel jaringan manakah yang menunjukkan potensi lebih baik sebagai sumber iPSC?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengkaji, mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas sel fibroblas, dan membandingkan karakteristik biologis fibroblas yang berasal dari jaringan kulit abdomen dan prepusium sebagai sumber potensial untuk pembentukan iPSC.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan morfologi, tingkat proliferasi, aktifitas metabolik, dan ekspresi gen pluripotensi sel fibroblas pada tahap *pra-reprogramming* dari sumber fibroblas kulit abdomen wanita dewasa dan prepusium anak.
2. Menilai pengaruh variasi sumber fibroblas terhadap kualitas morfologi, tingkat proliferasi, aktifitas metabolik, dan ekspresi gen pluripotensi sel fibroblas.
3. Mengidentifikasi jaringan yang memiliki karakteristik biologis paling optimal sebagai kandidat sumber sel iPSC.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoretis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat:

1. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai karakteristik biologis fibroblas dari berbagai sumber jaringan kulit manusia.
2. Memberikan pemahaman baru tentang faktor-faktor *pra-reprogramming* yang dapat memengaruhi efisiensi pembentukan iPSC.
3. Menjadi dasar teoritis bagi pengembangan metode peningkatan efisiensi *reprogramming* sel fibroblas menjadi iPSC pada penelitian-penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini juga diharapkan memiliki manfaat praktis, antara lain:

1. Memberikan informasi bagi laboratorium biomedis dan pusat penelitian *stem cell* mengenai sumber jaringan fibroblas yang lebih optimal untuk pengembangan iPSC di tahap *pra-reprogramming*.
2. Menjadi langkah awal dalam pengembangan prosedur/protokol layanan *personalized regenerative therapy* berbasis iPSC di masa depan yang lebih terarah dan efisien.
3. Mendukung penguatan kapasitas riset *stem cell* di lingkungan Universitas dan Rumah Sakit YARSI sebagai bagian dari kontribusi terhadap kemajuan ilmu kedokteran regeneratif di Indonesia.

1.5. Batasan Penelitian

Penelitian ini merupakan *pilot project* untuk persiapan sumber optimal dalam proses *reprogramming* sel fibroblas menuju iPSC. Penelitian ini terbatas pada penggunaan sumber sel fibroblas manusia dalam mengkaji kualitas morfologi, tingkat proliferasi, metabolisme, dan ekspresi gen pluripotensi.