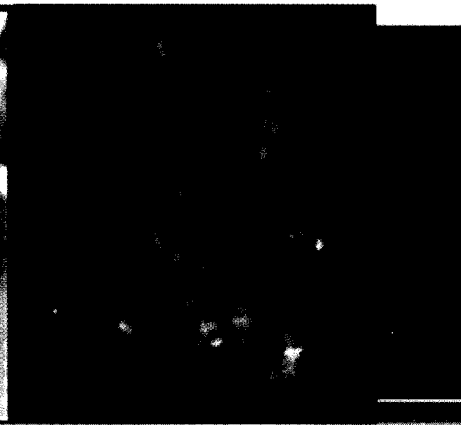
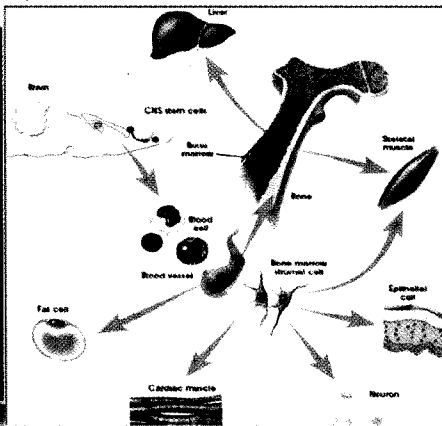


CDK

Cermin Dunia Kedokteran

ISSN: 0125-913 X
<http://www.kalbe.co.id/cdk>



Artikel Utama :

Altered Nuclear Transfer: Pengembangan Teknik Somatic Cell Nuclear Transfer untuk Mengatasi Masalah Etika

Harry Murti, Mokhammad Fahrudin, Caroline Tan Sardjono, Boenjamin Setiawan, Ferry Sandra / hal. 61

Karakteristik Biologis dan Diferensiasi Stem cell : Fokus pada Mesenchymal Stem Cell

Nurul Aini, Boenjamin Setiawan, Ferry Sandra / hal. 64

Ekspansi Endothelial Progenitor Cell

Frisca, Caroline Tan Sardjono, Ferry Sandra / hal. 68

Berita Terkini :

Hadiah Nobel Fisiologi atau Kedokteran 2007 dianugerahkan pada para pionir *Stem Cell*

hal. 93

Aspirin Dosis Rendah Plus Statin Menurunkan Risiko Kanker Kolorektal

hal. 94

Profil :

Mengenal Lebih Dekat Sosok Perintis Spesialis Bedah Digestif di Indonesia

Prof. Dr. R. Sjamsuhidajat, SpB / hal. 104



PETUNJUK UNTUK PENULIS

CDK menerima naskah yang membahas berbagai aspek kesehatan, kedokteran dan farmasi, juga hasil penelitian di bidang-bidang tersebut. Naskah yang dikirimkan kepada Redaksi adalah naskah yang khusus untuk diterbitkan oleh CDK; bila pernah dibahas atau dibacakan dalam suatu pertemuan ilmiah, hendaknya diberi keterangan mengenai nama, tempat dan saat bertenggunya pertemuan tersebut.

Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris; bila menggunakan bahasa Indonesia, hendaknya mengikuti kaidah-kaidah bahasa Indonesia yang berlaku. Istilah medis sedapat mungkin menggunakan istilah bahasa Indonesia yang baku, atau diberi padanannya dalam bahasa Indonesia. Redaksi berhak mengubah susunan bahasa tanpa mengubah isinya. Setiap naskah harus disertai dengan abstrak dalam bahasa Indonesia.

Untuk memudahkan para pembaca yang tidak berbahasa Indonesia lebih baik bila disertai juga dengan abstrak dalam bahasa Inggris. Bila tidak ada, Redaksi berhak membuat sendiri abstrak berbahasa Inggris untuk karangan tersebut. Naskah diketik dengan spasi ganda di atas kertas putih berukuran kuarto/ folio, satu muka, dengan menyisakan cukup ruangan di kanan kirinya, lebih disukai bila panjangnya kira-kira 6 - 10 halaman kuarto disertai/atau dalam bentuk disket program MS Word.

Nama (para) pengarang ditulis lengkap, disertai keterangan lembaga/fakultas/instansi tempat bekerjanya. Tabel/skema/grafik/ilustrasi yang melengkapi naskah dibuat selesai-jelasnya dengan tinta hitam agar dapat langsung direproduksi, diberi nomor sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah dan disertai keterangan yang jelas.

Bila terpisah dalam lembar lain, hendaknya ditandai untuk menghindari kemungkinan bertukar. Keputusan diberi nomor urut sesuai dengan pemunculannya dalam naskah, disusun menurut ketentuan dalam Cumulated Index Medicus derm atau Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Ann Intern Med 1979; 90 : 95-9).

Contoh:

1. Baernjian JV, Kirby RL. Medical Rehabilitation. 1st ed. Baltimore, London: William and Wilkins, 1984; Hal 174-9.
2. Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of invading microorganisms. Dalam: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: Mechanism of diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1974. 457-72.
3. Sri Oemijati. Masalah dalam pemberantasan filantasis di Indonesia. Cermin Dunia Kedekt. 1990, 64: 7-10.

Bila pengarang enam orang atau kurang, sebutkan semua; bila tujuh atau lebih, sebutkan hanya tiga yang pertama dan tambahkan dkk.

Naskah dikirimkan ke alamat:

Redaksi CDK

Jl. Letjen Suprpto Kav. 4

Dempak Putih, Jakarta 10510

E-mail: cdk.redaksi@yahoo.co.id

Tlp. 0211 4208171

Pengarang yang naskahnya telah disetujui untuk diterbitkan, akan diberitahu secara tertulis.

Naskah yang tidak dapat diterbitkan hanya dikembalikan bila disertai dengan amplop berelamat (pengarang) lengkap dengan perangko yang cukup.

Daftar Isi content

58. Editorial
60. *English Summary*

A R T I K E L

61. *Altered Nuclear Transfer: Pengembangan Teknik Somatic Cell Nuclear Transfer untuk Mengatasi Masalah Etika*

Harry Murti, Mokhammad Fahrudin, Caroline Tan Sardjono, Boenjamin Setiawan, Ferry Sandra

64. Karakteristik Biologis dan Diferensiasi *Stem Cell* : Fokus pada *Mesenchymal Stem Cell*

Nurul Aini, Boenjamin Setiawan, Ferry Sandra

68. Ekspansi *Endothelial Progenitor Cell*

Frisca, Caroline Tan Sardjono, Ferry Sandra

72. Menuju Kloning Terapeutik dengan Teknik SCNT

Melina Setiawan, Caroline Tan Sardjono, Ferry Sandra

77. Histofisiologi Sel Endotel dan Sel Progenitor Endotel dalam Sirkulasi Darah

Ronny Karundeng

82. Pemeriksaan Laboratorium Dalam Anti Aging Medicine

Suzanna Immanuel

87. Efektifitas Penggunaan *Meal Replacement* Pada Pengaturan Diet Pasien Obesitas Dalam Memperbaiki Komposisi Tubuh Dan Faktor Risiko Sindroma Metabolik

Inge Permadhi, Samuel Oetoro, Fiastuti Witjaksono

BERITA TERKINI

93. Hadiah nobel fisiologi atau kedokteran 2007 dianugerahkan pada para pioner *stem cell*

94. Aspirin dosis rendah plus statin menurunkan risiko kanker kolorektal

95. Efek donepezil pada pasien yang berhenti menggunakan memantine

96. Lemak perut dan risiko Diabetes Melitus

97. Pentoksifilin untuk pemakai EPO yang resisten

98. Kadar vitamin B12 rendah berkaitan dengan peningkatan risiko iskemi serebral

99. Bagaimana virus Chikungunya menyebar

100. Kopi dan teh dapat menurunkan risiko kanker ginjal

101. MRI paling kuat di dunia siap memindai otak manusia

-
102. Informatika Kedokteran
104. Profil
106. Praktis
107. English Summary Lanjutan
108. Laporan Khusus
110. Kegiatan Ilmiah
112. RPPK

Tulisan dalam majalah ini merupakan pandangan/pendapat masing-masing penulis dan tidak selalu merupakan pandangan atau kebijakan instansi/lembaga tempat kerja si penulis.

ALAMAT REDAKSI

Gedung KALBE

Jl. Letjen. Suprpto Kav. 4

Cempaka Putih, Jakarta 10510

Tlp. 021-4208171

Fax.: 021-4287 3685

E-mail : cdk.redaksi@yahoo.co.id

Web: <http://www.kalbe.co.id/cdk>

NOMOR IJIN

151/SK/DITJEN PPG/STT/1976 Tanggal 3 Juli 1976

PENERBIT

Grup PT. Kalbe Farma Tbk.

PENCETAK

PT. Temprint

susunan redaksi

KETUA PENGARAH

Dr. Boenjamin Setiawan, PhD

PEMIMPIN UMUM

Dr. Erik Tapan

KETUA PENYUNTING

Dr. Budi Riyanto W.

MANAJER BISNIS

Nofa, S.Si, Apt.

DEWAN REDAKSI

Prof. Dr. Sjahbana Saebianto Zahri, MSc.

Dr. Michael Bayung Nugroho

Dr. Karta Sadana

Dr. Scitno Fadi

Drs. Sie Johan, Apt.

Ferry Sandra, Ph.D.

Budhi H. Simon, Ph.D.

TATA USAHA

Dodi Sumarna

REDAKSI KEHORMATAN

Prof. Drg. Siti Wuryan A Prayitno, SKM, MScD, PhD

Bagian Periodontologi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Jakarta

Prof. Dr. Abdul Muthalib, SpPD KHOM

Divisi Hematologi Onkologi Medik

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. Djoko Widodo, SpPD-KPTI

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. DR. Dr. Charles Surjadi, MPH

Pusat Penelitian Kesehatan Unika Atma Jaya Jakarta

Prof. DR. Dr. H. Azis Rani, SpPD, KGEH

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. DR. Dr. Sidartawan Soegondo, SpPD, KEMD, FACE

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

DR. Dr. Abidin Widjanarko, SpPD-KHOM

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Kanker Dharmais, Jakarta

DR. Dr. med. Abraham Simatupang, MKes

Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia
Jakarta

Prof. Dr. Sarah S. Warouw, SpA(K)

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sem Ratulangi, Manado

Prof. DR. Dr. Rully M.A. Roesli, SpPD-KGH

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/

RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Dr. Aucky Hinting, PhD, SpAnd

Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Prof. DR. drg. Hendro Kusnoto, SpOrt.

Laboratorium Ortodonti Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti Jakarta

DR. Dr. Yoga Yuniadi, SpJP

Sub Dept. Kardiologi, Dept. Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSP Jenteng Nasional Harapan Kita, Jakarta

Prof. DR. Dra. Arini Setiawati

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Prof. Dr. Faisal Yunus, PhD, SpP(K)

Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/

SMF Paru RS Persahabatan, Jakarta

Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, SpFK

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Dr. R.M. Nugroho Abikusno, MSc., DrPH

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta

Prof. DR. Dr. Wimpie Pangkahila, SpAnd, FAACS

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar, Bali

Prof. DR. Dr. Ignatius Riwanto, SpB(K)

Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/

RS Dr. Kariadi, Semarang

Dr. Tony Setiabudhi, SpKJ., PhD

Universitas Trisakti/ Pusat Kajian Nasional Masalah Lanjut Usia, Jakarta

Prof. DR. Samsuridjal Djauzi, SpPD,KAI

Sub Dept. Alergi-Imunologi, Dept. Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. Prijo Sidi pratomo, SpRad(K)

Departemen Radiologi FKU/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. DR. Dr. Johan S. Masjhur, SpPD-KEMD, SpKN

Departemen Kedokteran Nuklir Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/

RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Dr. Hendro Susilo, SpS(K)

Dept. Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/

RS Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. DR. Dr. Darwin Karyadi, SpGK

Institut Pertanian Bogor, Bogor, Jawa Barat

Dr. Ike Sri Redjeki, SpAn KIC, M.Kes

Bagian Anestesiologi & Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/

RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Altered Nuclear Transfer: Improvement of Somatic Cell Nuclear Transfer Technique to Resolve Ethical Problems

Harry Murti^{1,2}, Mokhamad Fahrudin², Caroline Tan Sardjono¹, Boenjamin Setiawan¹, Ferry Sandra¹

¹ Stem Cell Division, Stem Cell and Cancer Institute, PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

² Laboratory of Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, Indonesia.

Cloned embryos generated by Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT) technique are good resources for Embryonic Stem Cell (ESC) with pluripotent characteristics. SCNT becomes a potential method used in therapeutic and regenerative medicine with the aim to produce cells for autologous transplantation. An advanced method recently developed to generate inner cell mass lacking intact trophectoderm function by targeting Cdx2 gene by RNAi (RNA interference) is known as Altered Nuclear Transfer (ANT). Through ANT technique ethical problems encountered in SCNT could be resolved for the reason that the cells created are not intact embryos. This review covers briefly the latest methods used in SCNT including the ANT technique.

Keywords: ANT, SCNT, Trophectoderm, RNAi, Cdx2

Cermin Dunia Kedokt.2008; 35(2): hal 61-3.
hm,mf,cts,bs,fs

Biological Characteristic and Differentiation of Stem Cell: Focus on Mesenchymal Stem Cell

Nurul Aini, Boenjamin Setiawan, Ferry Sandra

Stem Cell Division, Stem Cell and Cancer Institute, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

Stem cell has been an interesting and controversial focus among researchers and public because of their potential on cell based therapy. Regarding ethical issues surrounding the embryonic stem cell source, adult stem cell becomes a promising alternative choice. Mesenchymal stem cell derived from umbilical cord blood has been a preference for researchers as recognized for its high plasticity and low immunogenicity.

With proper treatment, mesenchymal stem cell can be grown into different kind of cells, ready to be used for cell based therapy. For that purpose, there has been many attempts in establishing culture protocol for mesenchymal stem cell in xeno-free culture condition to reduce potential animal pathogen transfer to human.

Keywords : Stem cell, adult stem cell, mesenchymal stem cell, cell based therapy.

Cermin Dunia Kedokt.2008;35(2): hal 64-7
na,bs,fa

Ekspansi Endothelial Progenitor Cell

Frisca, Caroline T. Sardjono, Ferry Sandra

Stem Cell Division, Stem Cell and Cancer Institute, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

The discovery of endothelial progenitor cells (EPC) has major implications in angiogenic therapy. The limited numbers of EPC found in adult blood circulation has been the main obstacle for the usage of EPC. Various attempts have been made to expand EPC in vitro in order to get sufficient numbers of EPC required for human therapy. This review summarizes the characteristics and different methods used in the expansion of EPC. Several methods for EPC quantification and surface markers used for EPC identification will also briefly covered.

Key words : EPC, stem cell, expansion, Endothelial Progenitor Cell.

Cermin Dunia Kedokt.2008;35(2): hal 68-71
fa,cts,fs

Altered Nuclear Transfer: Pengembangan Teknik Somatic Cell Nuclear Transfer untuk Mengatasi Masalah Etika

Harry Murti^{1,2}, Mokhammad Fahrudin², Caroline Tan Sardjono¹, Boenjamin Setiawan¹, Ferry Sandra¹

¹ Stem Cell Division, Stem Cell and Cancer Institute, Kalbe Pharmaceutical Company Jakarta, Indonesia

²Laboratory of Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, Indonesia.

ABSTRAK

Embrio hasil SCNT dapat dijadikan sebagai sumber *Embryonic Stem Cell* (ESC) yang bersifat pluripoten dan merupakan *patient-specific stem cells*. Penerapan teknik SCNT bertujuan untuk aplikasi konsep *therapeutic cloning* dan *regenerative medicine* melalui teknik transplantasi autologous, sehingga tidak menimbulkan reaksi penolakan jaringan pada tubuh pasien. Terobosan baru dalam teknik ini adalah menghambat pembentukan trofektoderm pada embrio hasil SCNT, sehingga embrio hanya akan membentuk *Inner Cell Mass* (ICM) dan tidak dapat berimplantasi ke dalam jaringan endometrium. Pengembangan teknik yang dikenal dengan *Altered Nuclear Transfer* (ANT) diharapkan mampu menjadi solusi bagi permasalahan etika penggunaan embrio sebagai sumber ESC. Metode ANT dengan menggunakan *RNA interference* (RNAi) untuk mencegah ekspresi gen *Cd x2* pada embrio hasil SCNT akan dibahas dalam artikel ini.

Kata Kunci: ANT, SCNT, Trofektoderm, RNAi, *Cd x2*

PENDAHULUAN

Perkembangan teknik *Somatic Cell Nuclear Transfer* (SCNT) telah menjadi alternatif baru dalam kemajuan riset biomedis¹. Aplikasi teknik SCNT dapat digunakan untuk memproduksi *Embryonic Stem Cell* (ESC)². Secara garis besar teknik transfer inti sel somatik (SCNT) meliputi 3 langkah utama (Gambar 1), yakni: (1) enukleasi atau pembuangan inti oosit yang akan digunakan sebagai resipien sitoplasma (oosit resipien), (2) transfer inti atau pemasukan inti sel somatik ke dalam oosit resipien, (3) aktivasi atau induksi oosit hasil rekonstruksi agar dapat berkembang menjadi embrio yang kemudian dikenal sebagai embrio SCNT yang dapat dijadikan sebagai sumber sel punca³.

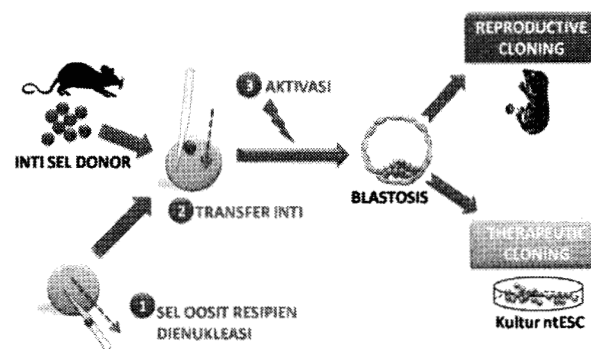
Sel lestari (*cell line*) ESC yang dihasilkan melalui teknik SCNT sering disebut dengan istilah ntESC (*nuclear transfer Embryonic Stem Cell*)⁴. Sel lestari ntESC diperoleh dari kultur sel embrio hasil aplikasi SCNT hingga mencapai tahap blastosis, lalu bagian *Inner Cell Mass* (ICM) diisolasi dan dikultur dengan medium spesifik⁵. Teknik isolasi ICM dapat dilakukan baik secara mekanik de-

ngan menggunakan mikromanipulator ataupun secara enzimatik dengan menggunakan reaksi antigen-antibodi yang secara spesifik melisis sel-sel trofoblas⁶.

Medium spesifik untuk kultur ICM agar dapat berproliferasi dan juga mempertahankan sifat pluripotensi serta karakter sel punca yang dimiliki⁷. Pada ntESC menci, penambahan *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF) berfungsi untuk mempertahankan keadaan tidak berdiferensiasi (*undifferentiated stage*)⁸. Sedangkan pada manusia, penggunaan *Mouse Embryonic Fibroblast* (MEF) sebagai feeder layer dapat mencegah proses diferensiasi⁹. Hasil kultur ntESC dapat dimanfaatkan sebagai sumber ESC yang apabila diperlukan dapat diinduksi

untuk berdiferensiasi menjadi tipe-tipe sel tertentu^{10,11}. Sel-sel hasil diferensiasi tersebut dapat digunakan untuk tujuan terapi berbasis sel pada berbagai jenis penyakit degeneratif¹². Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ESC dapat diarahkan menjadi sel-sel neuron^{13,14}, ginjal¹⁵, otot jantung^{16,17}, pankreas¹⁸.

Secara teoritis, ntESC memiliki kelebihan dibandingkan dengan sumber ESC lainnya,



Gambar 1. Skema teknik SCNT pada menci. 1: enukleasi atau pembuangan inti oosit yang akan digunakan sebagai oosit resipien; 2: transfer inti atau pemasukan inti sel somatik ke dalam oosit resipien; 3: aktivasi atau induksi oosit hasil rekonstruksi agar dapat berkembang menjadi embrio.

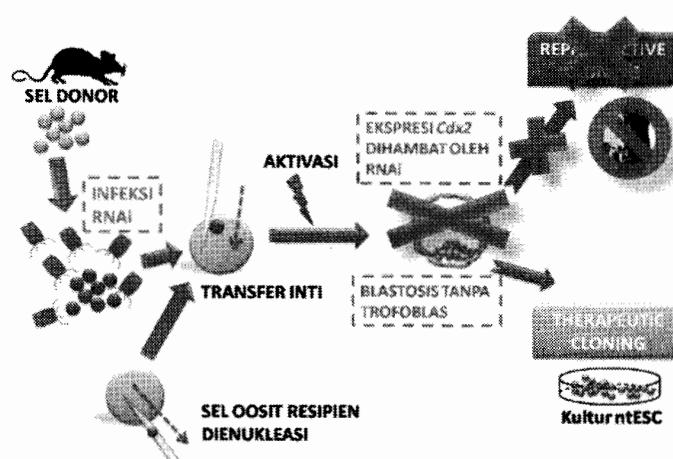
terutama karena pada ntESC sel punca yang diperoleh dan dikembangkan berasal dari tubuh pasien itu sendiri (*patient-specific stem cells*). Pemanfaatan ntESC diharapkan dapat mengatasi masalah penolakan sistem imunitas (*immune rejection*)¹⁹. Namun aplikasi terapi berbasis sel dengan menggunakan ntESC masih harus diteliti lebih lanjut untuk mencegah potensi timbulnya dampak negatif, sebelum ditransplantasikan ke tubuh pasien²⁰.

Pemanfaatan teknologi SCNT untuk menghasilkan ntESC sebagai alternatif terapi pada manusia merupakan hal yang masih diperdebatkan di berbagai kalangan. Salah satunya karena masalah etika penggunaan oosit dan perusakan embrio pada tahap blastosis²¹. Permasalahan etika lainnya adalah adanya kekhawatiran dilakukannya proses kloning dengan tujuan menciptakan suatu 'manusia baru' (*reproductive cloning*). Hal ini menyebabkan William B. Hurlbut mengemukakan gagasannya untuk memodifikasi sel embrio agar tidak mampu berkembang menjadi embrio normal yang mampu berimplantasi, yang disebut dengan *Altered Nuclear Transfer (ANT)*²² sehingga diharapkan dapat mengatasi permasalahan etika tersebut.

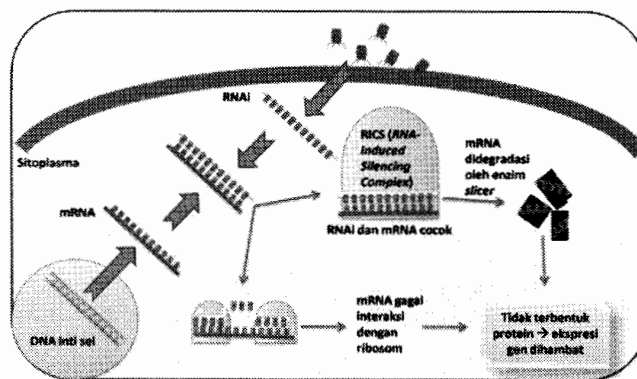
APLIKASI ANT UNTUK MENGHASILKAN ntESC UNTUK MENGATASI MASALAH ETIKA

Teknik ANT merupakan pengembangan teknik SCNT untuk mengatasi permasalahan etika. Modifikasi teknik SCNT meliputi pemanfaatan retrovirus untuk menyisipkan RNAi pada sel donor inti sebelum ditransfer ke sel oosit resipien. Keberadaan RNAi diharapkan dapat menghambat ekspresi gen yang bertanggung jawab terhadap proses pembentukan trofoblas, sehingga diharapkan embrio berkembang menjadi cacat dan tidak dapat berimplantasi.

Pada tahap blastosis, embrio akan membentuk trofektoderm dan ICM. Trofektoderm yang mengelilingi ICM berperan dalam proses implantasi embrio pada jaringan



Gambar 2. Skema ANT untuk menghasilkan blastosis tanpa trofoblas.



Gambar 3. Mekanisme penghambatan ekspresi gen oleh RNAi. Virus pembawa digunakan untuk memasukkan RNAi ke dalam sitoplasma sel. RNAi dan mRNA akan saling menempel dan membentuk RNA-Induced Silencing Complex (RISC). Mekanisme penghambatan ekspresi gen tergantung pada kemiripan urutan basa dari RNAi dan mRNA. Penggunaan RNAi sangat efektif untuk menghambat ekspresi gen.

endometrium²³. Dilaporkan bahwa, pada embrio mencit gen yang bertanggung jawab terhadap pembentukan trofektoderm adalah *Cdx2*, yang apabila ekspresinya dihambat akan menyebabkan trofektoderm tidak terbentuk sehingga embrio tidak dapat melakukan proses implantasi²⁴. Informasi ini juga didukung dengan hasil penelitian bahwa gen *Cdx2* secara *in vitro* dapat menginduksi diferensiasi ESC mencit menjadi sel-sel trofoblas²⁵. Diferensiasi menjadi sel-sel trofoblas juga dapat dipengaruhi oleh interaksi antara *Oct4* dengan *Cdx2*²⁶.

Telah dilaporkan bahwa pada embrio mencit ekspresi gen *Cdx2* dapat dihambat dengan menggunakan RNAi sehingga tidak dapat membentuk trofektoderm (Gambar 2). Namun demikian dari embrio ini masih dapat diperoleh sel-sel ICM yang dapat diturunkan menjadi sel punca pluripoten yang mampu berintegrasi pada hewan chimera²⁷.

Walaupun teknik ANT telah berhasil diaplikasikan pada embrio mencit, namun masih harus dibuktikan pada embrio manusia²⁸.

TEKNIK DAN MEKANISME PENGHAMBATAN EKSPRESI *Cdx2* PADA EMBRIO HASIL SCNT

Secara teoritis, penghambatan ekspresi *Cdx2* dapat dilakukan dengan berbagai macam cara di antaranya adalah dengan menggunakan *antisense* DNA, *Ribozymes*, dan RNAi. Prinsip kerja *antisense* DNA adalah berikatan dengan mRNA yang merupakan komplemennya, sehingga proses translasi tidak terjadi. Sedangkan enzim *Ribozymes* dapat digunakan untuk memotong mRNA spesifik menjadi potongan kecil-kecil sehingga mRNA tidak dapat berfungsi normal²⁹. Cara lain untuk menghambat ekspresi gen adalah dengan menggunakan sistem RNA *interference* (RNAi)³⁰. RNAi merupakan potongan kecil RNA yang dapat menginduksi penghancuran mRNA tertentu sebelum dapat mengkode pembentukan protein di dalam sitoplasma³¹ (Gambar 3).

Sintesis protein merupakan ekspresi gen yang meliputi proses transkripsi dan translasi. Pada sel eu-

kariot umumnya ekspresi gen diawali dengan induksi promoter terhadap proses transkripsi DNA menjadi messenger RNA (mRNA). DNA pada tahap ini dapat dibedakan menjadi dua yaitu bagian *coding strand* (*sense strand* atau *nontemplate strand*) dan *template strand* (*antisense strand*). Selanjutnya enzim RNA polymerase akan membuat mRNA berdasarkan DNA *template strand*. Setelah mRNA terbentuk, akan keluar dari inti sel dan menuju ke ribosom di sitoplasma. Urutan basa nitrogen pada mRNA merupakan kodon yang akan diterjemahkan oleh *transfer RNA* (tRNA) menjadi asam amino yang sesuai. Proses ini disebut dengan proses translasi³².

Penghambatan ekspresi gen *Cdx2* pada teknik ANT diawali dengan penempelan RNAi pada mRNA membentuk kompleks RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*)³³. RNAi dimasukkan ke dalam sitoplasma sel dengan bantuan vektor lentivirus²⁷. RNAi hanya dapat berikatan dengan mRNA yang memiliki urutan basa yang merupakan komplemennya. Dua mekanisme yang dapat terjadi pada proses selanjutnya adalah: (1) apabila kompleks RNAi dan mRNA (RISC) merupakan komplemen (memiliki urutan basa yang cocok) dan dapat menempel menjadi rantai RNA ganda maka enzim *slicer* dapat memotong mRNA hingga terdegradasi, (2) apabila kompleks RNAi dan mRNA bukan merupakan komplemen (ada sedikit basa yang tidak bisa berpasangan) maka mRNA tetap eksis tapi tRNA yang berada di ribosom tidak mampu menerjemahkan urutan kodon menjadi asam amino, sehingga proses translasi tidak dapat terjadi³⁴. Kedua mekanisme di atas menyebabkan proses sintesis protein tidak berjalan sebagaimana mestinya karena sehingga gen tidak terekspresikan³⁵.

KESIMPULAN

ANT merupakan alternatif pengembangan teknik SCNT untuk mengatasi permasalahan etika penggunaan embrio sebagai sumber ESC. Pembentukan trofoblas dapat dihambat dengan menggunakan RNAi melalui inhibisi ekspresi gen *Cdx2*. Blastosis yang tidak mengekspresikan gen *Cdx2* tidak dapat implantasi, namun sel-sel ICM masih dapat dikembangkan menjadi sel punca yang bersifat pluripoten dan memiliki karakter sama dengan ntESC.

DAFTAR PUSTAKA

1. McLaren A. Cloning: pathway to a pluripotent future. *Science* 2000; 288: 1775-80.
2. Colman A. Somatic cell nuclear transfer in mammals: progress and applications. *Cloning* 2000; 1: 185-200.
3. Wilmut I, Beaujean N, de Sousa PA, et al. Somatic cell nuclear transfer. *Nature* 2002; 419: 583-6.
4. Tong WF, Ng YF, Ng SC. Somatic cell nuclear transfer (cloning): Implications for the medical practitioner. *Singapore Med J*. 2002; 43: 369-76.
5. Wakayama S, Ohta H, Kishigami S. Establishment of male and female nuclear transfer embryonic stem cell line from different mouse and tissues. *Biol Reprod*. 2005; 72: 932-6.
6. Hogan B, Costantini F, Lacy E. *Manipulating the mouse embryo. A laboratory manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1986; Hal 113-4.
7. Moon SY, Park YB, Kim DS, Oh SK, Kim DW. Generation, culture, and differentiation of human embryonic stem cells for therapeutic applications. *Molecular Therapy* 2006; 13: 5-14.
8. Freshney RI. *Culture of animal cells. A manual of basic technique*. 4th ed. New York: Wiley-Liss, 2000; hal. 393.
9. Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature* 2006; 441: 1061-7.
10. Dinnyes A, Szmolenszky A. Animal cloning by nuclear transfer: state-of-the-art and future perspectives. *Acta Biochimica Polonica* 2005; 52: 585-8.
11. Wobus AM, Boheler KR. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev*. 2005; 85: 635-78.
12. Mombaerts P. Therapeutic cloning in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 11924-5.
13. Wakayama T, Tabar V, Rodriguez I, Perry ACF, Studer L, Mombaerts P. Differentiation of embryonic stem cell lines generated from adult somatic cells by nuclear transfer. *Science* 2001; 292: 740-3.
14. Zhang P, Chebath J, Lonai P, Revel M. Enhancement of oligodendrocyte differentiation from murine embryonic stem cells by an activator of gp 130 signaling. *Stem Cells* 2004; 22: 344-54.
15. Hipp J, Atala A. Tissue engineering, stem cells, cloning, and parthenogenesis: new paradigms for therapy. *Exp Clin Assist Reprod*. 2004; 1:3.
16. Lanza R, Moore MAS, Wakayama T, et al. Regeneration of the infarcted heart by nuclear transplantation. *Cir Res*. 2004; 94: 820-7.
17. Kodifis T, de Bruin JL, Yamane T, et al. Insulin-like growth factor promotes engraftment, differentiation, and functional growth after transfer of embryonic stem cells for myocardial restoration. *Stem Cells* 2004; 22: 1239-45.
18. Paek HJ, Moise LJ, Morgan JR, Lysaght MJ. Origin of insulin secreted from islet-like cell clusters derived from murine embryonic stem cells. *Cloning Stem Cells* 2005; 7: 226-31.
19. Cibelli JB, Kiessling AA, Cunniff K, Richards C, Lanza RP, West MD. Somatic cell nuclear transfer in humans: pronuclear and early embryonic development. *Regenerative Med*. 2001; 2: 25-31.
20. Gardner RL. Stem cells and regenerative medicine: principles, prospects and problems. *C R Biologies* 2006; doi:10.1016/j.crv.2007.01.005.
21. Whittaker PA. Therapeutic cloning: The ethical limits. *J Taap*. 2005; 270: S689-91.
22. Hurtubise WB. Altered nuclear transfer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1153-4.
23. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2004; 114: 744-54.
24. Strumpf D, Mao CA, Yamanaka Y et al. *Cdx2* is required for correct cell fate specification and differentiation of trophectoderm in the mouse blastocyst. *Development* 2005; 132: 2093-102.
25. Tolkunova E, Cavaleri F, Eckardt S, et al. The caudal-related protein *Cdx2* promotes trophoblast differentiation of mouse embryonic stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 139-44.
26. Niwa H, Toyooka Y, Shimosato D, et al. Interaction between Oct3/4 and *Cdx2* determines trophectoderm differentiation. *Cell* 2005; 123: 917-29.
27. Meissner A, Jaenisch R. Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned *Cdx2*-deficient blastocysts. *Nature* 2006; 439: 212-5.
28. Findlay JK, Gear ML, Illingworth PJ, et al. Human embryo: a biological definition. *Human Reproduction* 2007; 22: 905-11.
29. Robinson R. RNAi therapeutics: how likely, how soon?. *P Bio*. 2004; 2: 0018-20. DOI:10.1371/journal.pbio.0020028.
30. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science, 2002; Hal 451-2.
31. Kalthoff K. *Analysis of biological development*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Co. Inc., 2001; Hal 395.
32. Campbell MK, Farrell SO. *Biochemistry*. 4th.ed. USA: Thomson Learning Inc., 2003; hal 281-2;320-1.
33. Gong W, Ren Y, Xu Q, et al. Integrated siRNA design based on surveying of fetus features associated with high RNAi effectiveness. *BMC Bioinformatics* 2006; doi:10.1186/1471-2105-7-516
34. Milhavet O, Gary DS, Mattson MP. RNA interference in biology and medicine. *Pharmacol Rev*. 2003; 55: 629-48.
35. Yu J, Thomson JA. Embryonic Stem Cells. In *Stem Cell Information* [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2006 [cited Friday, January 26, 2007] Available at <http://stemcells.nih.gov/info/scireport/2006report>.