



AKTIVITAS VESIKEL EKSTRASELULER SEL PUNCA MESENKIMAL ADIPOSA *Macaca fascicularis* PADA METASTASIS SEL KANKER KOLON

FADIA WALID AL-OZEIR



**PROGRAM STUDI BIOTEKNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Aktivitas Vesikel Ekstraseluler Sel Punca Mesenkimal Adiposa *Macaca fascicularis* pada Metastasis Sel Kanker Kolon” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, April 2026

Fadia Walid Al-Ozeir
P0501232042

RINGKASAN

FADIA WALID AL-OZEIR. Aktivitas Vesikel Ekstraseluler Sel Punca Mesenkimal Adiposa *Macaca fascicularis* pada Metastasis Sel Kanker Kolon. Dibimbing oleh HUDA SHALAHUDIN DARUSMAN dan NI LUH PUTU IKA MAYASARI.

Kanker kolon telah menyebabkan sekitar 935.000 kematian pada tahun 2020 dan diestimasi akan selalu meningkat. Kanker kolon dapat disebabkan oleh mutasi pada gen-gen tertentu seperti gen *Kras*, *p53*, dan *B-Raf*. Jika ditemukan dengan cepat, kanker kolon cenderung lebih mudah ditangani dibanding jenis kanker lain. Kanker kolon yang tidak terdeteksi dini akan memasuki tahap metastasis yang menyebabkan prognosis kehidupan buruk bagi pasien. Metastasis adalah pertumbuhan sel kanker pada organ-organ yang jauh dari mana kanker itu pertama muncul dan merupakan tahapan kanker terakhir dan terburuk. Salah satu molekul pengirim sinyal (kemokin) regulator metastasis adalah *CXC motif chemokine receptor 3* (*CXCR3*) yang merupakan protein reseptor G. Peningkatan ekspresi dari *CXCR3* meningkatkan metastasis dari kanker kolon kepada jaringan limfatik dan pembuluh darah. Vesikel ekstraseluler (EV) merupakan molekul pengirim sinyal yang dapat meregulasi komunikasi antara sel. EV hasil sel punca mesenkimal adiposa (ADMSC) memiliki kemampuan anti-proliferasi terhadap beberapa jenis sel kanker seperti kanker ovarium dan kanker prostat, namun pengaruh EV ADMSC terhadap migrasi dan invasi sel kanker kolon masih belum diketahui.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh EV ADMSC terhadap kemampuan migrasi dan invasi dari sel kanker kolon dan menganalisis ekspresi kelompok gen *CXCR3* dari sel kanker yang diberi perlakuan EV. Pengujian pengaruh EV ADMSC terhadap kemampuan migrasi dan invasi dari sel kanker kolon dilakukan menggunakan metode *wound-healing assay* dan *transwell-invasion assay* terhadap sel lestari kanker kolon WiDr. Analisis terhadap ekspresi kelompok gen *CXCR3* pada sel kanker kolon yang diambil dari uji migrasi akan dilakukan melalui *two-step* RT-qPCR.

Hasil uji migrasi pada sel kanker kolon menunjukkan bahwa aplikasi EV pada konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$ meningkatkan kecepatan dan persentase penutupan luka, sementara konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$ ke atas dapat menekan kedua hal tersebut. Aplikasi EV terhadap sel kanker kolon menunjukkan penurunan jumlah sel yang melakukan invasi yang signifikan secara statistik terhadap kontrol, namun tidak ditemukan perbedaan signifikan antara perlakuan 10 $\mu\text{g/mL}$ dan 20 $\mu\text{g/mL}$. Gen *CXCR3A* mengalami peningkatan pada semua perlakuan dengan peningkatan terbesar pada EV 5 $\mu\text{g/mL}$ yang dapat menjadi alasan mengapa kemampuan migrasi sel kanker kolon yang diberi perlakuan tersebut meningkat. Pada semua perlakuan gen *CXCR3B* menunjukkan peningkatan ekspresi. Perlakuan 10 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan ekspresi *CXCR3B* tertinggi dari semua perlakuan, yang ditunjukkan dari hasil uji migrasi dan invasinya yang rendah. Hal ini dikarenakan peran *CXCR3B* sebagai inhibitor invasi. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait jalur sinyal yang dipengaruhi oleh aplikasi EV ADMSC dan studi terkait konsentrasi efektif dari EV ADMSC.

Kata kunci: *CXCR3*, ekspresi gen, kanker kolon, uji invasi, uji migrasi

SUMMARY

FADIA WALID AL-OZEIR. Activity of Extracellular Vesicles derived from *Macaca fascicularis* Adipose Mesenchymal Stem Cells Towards Colon Cancer Cell Metastasis. Supervised by HUDA SHALAHUDIN DARUSMAN and NI LUH PUTU IKA MAYASARI.

Colon cancer has caused around 935.000 deaths in 2020 and it is predicted that these numbers will continue to increase in the upcoming years. Colon cancer can be caused by mutations in certain genes such as *Kras*, *p53*, and *B-raf*. If found early, colon cancer is much easier to handle compared to other forms of cancer. However, if diagnosed late, colon cancer has often metastasized already and this leads to poor prognosis. Metastasis is the growth of cancer cells beyond the original organ or tissue in which the cancer first appeared. It is the final and worst stadium of cancer progression. One of the signalling molecules (chemokine) which regulate metastasis is *CXC motif receptor 3* (*CXCR3*), a G protein receptor. Upregulation of *CXCR3* expression increases colon cancer metastasis into the lymphatic and blood vessel tissues. Extracellular vesicles (EV) are signalling molecules which can regulate communication between cells. EVs from adipose mesenchymal stem cells (ADMSC) have shown anti-proliferative abilities towards certain cancers such as ovarian and prostate cancer. However, the effect of ADMSC EVs towards the migration and invasion of colon cancer cells remains unknown. This research's objective is to observe the effect of ADMSC EVs on the migratory and invasive abilities of colon cancer cells and to analyze the *CXCR3* gene group from the cancer cells treated with EVs.

Observations on the effect of ADMSC EVs on migratory and invasive capabilities of colon cancer was conducted through wound-healing assay and transwell-invasion assay using the cancer cell line WiDr. Gene expression analysis was performed through RT-qPCR with cells taken from wound-healing assay. The data produced was then analysed using one-way ANOVA and the Kruskal-Wallis test. Data showing a stastically significant difference was then analysed further using the Tukey HSD post-Hoc test.

Wound-healing assay results showed an increase in wound-closure when cancer cells are exposed to 5 µg/mL of ADMSC EVs, while application of 10 µg/mL ADMSC EVs and above lead to a decrease in overall wound-closure. Cells treated with ADMSC EVs showed a statistically significant decrease in invasiveness compared to both controls, but cancer cells treated with 10 µg/mL AMDSC EVs and 20 µg/mL had no significant difference between them. Cells treated with 5 µg/mL ADMSC EVs showed a marked increase in *CXCR3A* expression as well as *CXCR3B* expression, the former of which increased its migratory and proliferative abilities. Cells treated with 10 µg/mL of ADMSC EVs showed highest *CXCR3B* expression which inhibited cell migration and invasion which is likely caused by *CXCR3B*'s inhibitory effects on cell invasion. Further study on the pathways effected by ADMSC EVs application is needed, as well as testing of effective dosage of AMDSC EV application.

Keywords: colon cancer, *CXCR3*, gene expression, invasion test, migration test



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
Bogor Indonesia

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2026
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



AKTIVITAS VESIKEL EKSTRASELULER SEL PUNCA MESENKIMAL ADIPOSA *Macaca Fascicularis* PADA METASTASIS SEL KANKER KOLON

FADIA WALID AL-OZEIR

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Sains pada
Program Studi Bioteknologi

**PROGRAM STUDI BIOTEKNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Tesis:

1. Prof. Dr. Mega Safithri, S.Si, M.Si



- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Judul Tesis : Aktivitas Vesikel Ekstraseluler Sel Punca Mesenkimal
Adiposa *Macaca fascicularis* pada Metastasis Kanker Kolon
Nama : Fadia Walid Al-Ozeir
NIM : P0501232042

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si



Pembimbing 2:
Dr. drh. Ni Luh Putu Ika Mayasari



Diketahui oleh

Ketua Program Studi Bioteknologi :
Prof. Dr. Ir. Miftahudin, M.Si.
NIP. 196204191989031001

Dekan Sekolah Pascasarjana IPB :
Prof. Dr. Ir. Yusli Wardiatno, M.Sc.
NIP. 196607281991031002



Tanggal Ujian: 19 Februari 2026

Tanggal Lulus: 21 APR 2026

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa atas segala karunia-Nya sehingga tesis ini berhasil diselesaikan. Berkat rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Aktivitas Vesikel Ekstraseluler Sel Punca Mesenkimal Adiposa *Macaca fascicularis* Pada Metastasis Sel Kanker Kolon”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Bapak Prof. Dr. drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si. dan kepada Ibu Dr. drh. Ni Luh Putu Ika Mayasari yang telah membimbing dan memberi banyak saran serta dukungan selama proses penulisan. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada moderator kolokium, moderator seminar, dan moderator ujian tesis. Terima kasih disampaikan kepada penguji di luar komisi pembimbing Prof. Dr. Mega Safithri, S.Si, M.Si. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Dr. Silmi Mariya, S.Si, M.Si dan Dr. Uus Saepuloh, S.Si, M.Biomed selaku kepala laboratorium pada Pusat Studi Satwa Primata IPB (PSSP-IPB). Ucapan terima kasih disampaikan juga kepada staf Laboratorium Mikrobiologi dan Imunologi, beserta staf Laboratorium Bioteknologi dari PSSP-IPB yang telah membantu selama pengumpulan data. Apresiasi juga penulis sampaikan kepada Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains, dan Teknologi yang telah memberikan dukungan berupa pendanaan melalui program *Fundamental Research - National Competitive Research Regular* (nomor hibah: 22042/IT3.D10/PT.01.03/P/B/2024). Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah, ibu, serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya.

Penulis berharap bahwa tesis ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, April 2026

Fadia Walid Al-Ozeir

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	x
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.5 Kebaruan (<i>novelty</i>)	2
1.6 Ruang Lingkup Penelitian	3
II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker Kolon	5
2.2 Metastasis Kanker	6
2.3 <i>CXC Motif Receptor-3 (CXCR3)</i>	6
2.4 <i>EV Adipose Mesenchymal Stem Cell (ADMSC)</i>	7
2.5 <i>Wound-healing Assay</i>	9
2.6 <i>Transwell Invasion Assay</i>	9
2.7 <i>Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR)</i>	9
III METODE PENELITIAN	11
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	11
3.2 Alat dan Bahan	11
3.3 Prosedur Kerja	11
3.3.1 Isolasi EV dari <i>Adipose Mesenchymal Stem Cell (ADMSC)</i>	11
3.3.2 Uji Migrasi Sel	11
3.3.3 Uji Invasi Sel	12
3.3.4 Analisis Ekspresi Gen	13
3.4 Analisis Data	14
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	15
4.1 Migrasi Sel Kanker Kolon	15
4.2 Invasi Sel Kanker Kolon	21
4.3 Ekspresi Gen <i>CXCR3</i>	24
V SIMPULAN DAN SARAN	29
5.1 Simpulan	29
5.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	37
RIWAYAT HIDUP	42

DAFTAR TABEL

1	Sekuens primer yang digunakan	14
---	-------------------------------	----

DAFTAR GAMBAR

1	Dokumentasi hasil uji migrasi	15
2	Tren penurunan lebar celah luka	16
3	Tren penurunan area celah luka	17
4	Laju penutupan celah luka	18
5	Persentase penutupan luka	18
6	Perbandingan morfologi sel kanker kolon	19
7	Sel kanker kolon yang melakukan invasi	22
8	Jumlah sel kanker kolon invasif	23
9	Ekspresi gen CXCR3A	24
10	Ekspresi gen CXCR3B	26

DAFTAR LAMPIRAN

1	Diagram alir pelaksanaan penelitian	38
2	Prosedur isolasi EV ADMSC	39
3	Sel kanker kolon WiDr yang siap digunakan dalam pengujian	39
4	Lebar celah luka (μm) selama 24 jam pada masing-masing sampel	40
5	Area celah luka (μm^2) selama 24 jam pada masing-masing sampel	40
6	Jumlah sel kanker kolon yang berhasil melakukan invasi	40
7	<i>Cycle threshold</i> pada masing-masing perlakuan	41