



FORUM GURU BESAR
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG



Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung



MENYINGKAP RAHASIA PENYAKIT MELALUI BIOLOGI SEL Imunitas dan Pertempuran Melawan Kanker

Profesor Marselina Irasonia Tan

Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati
Institut Teknologi Bandung

Aula Barat ITB
24 Agustus 2024

Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

MENYINGKAP RAHASIA PENYAKIT
MELALUI BIOLOGI SEL
Imunitas dan Pertempuran
Melawan Kanker

Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

**MENYINGKAP RAHASIA PENYAKIT
MELALUI BIOLOGI SEL**
Imunitas dan Pertempuran
Melawan Kanker

Prof. Marselina Irasonia Tan

24 Agustus 2024
Aula Barat ITB



Hak cipta © pada penulis dan dilindungi Undang-Undang

Hak penerbitan pada ITB Press

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh bagian dari buku ini tanpa izin dari penerbit

Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung:
***Menyingkap Rahasia Penyakit melalui Biologi Sel:
Imunitas dan Pertempuran Melawan Kanker***

Penulis : Prof. Marselina Irasonia Tan
Reviewer : Prof. Anggraini Barlian

Editor Bahasa : Rina Lestari
Cetakan I : 2024

ISBN : 978-623-297-531-6
e-ISBN : 978-623-297-532-3 (PDF)

ITB PRESS

© Gedung STP ITB, Lantai 1,
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132
☎ +62 22 20469057
🌐 www.itbpress.id
✉ office@itbpress.id
Anggota Ikapi No. 043/JBA/92
APPTI No. 005.062.1.10.2018

PRAKATA

Dengan penuh rasa syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, buku ini dapat diselesaikan. Buku ini berjudul *Imunitas dan Pertempuran Melawan Kanker: Menyingkap Rahasia Penyakit melalui Biologi Sel*. Di dalam buku ini dibahas tentang hasil penelitian yang telah dilakukan di bidang biologi sel dan imunologi, khususnya untuk memahami mekanisme kompleks yang mendasari penyakit kanker dan peran sistem kekebalan tubuh dalam melawan penyakit tersebut.

Kanker adalah salah satu tantangan kesehatan terbesar yang dihadapi umat manusia saat ini. Penyakit ini tidak hanya menyerang tubuh secara fisik, tetapi juga memberikan dampak psikologis dan emosional yang mendalam bagi pasien dan keluarganya. Oleh karena itu, penelitian yang mendalam dan komprehensif sangat penting untuk mengungkap rahasia di balik perkembangan dan penyebaran kanker serta menemukan cara-cara baru yang efektif untuk mengatasinya. Indonesia sebagai negara dengan biodiversitas yang tinggi, memiliki potensi yang besar untuk memperoleh senyawa bioaktif yang dapat digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, seperti kanker atau penyakit infeksi. Potensi ini masih harus terus digali dan dikembangkan.

Dalam buku ini, saya juga membahas tentang berbagai pendekatan dan teknologi terbaru dalam pengembangan vaksin dan antibodi, yang tidak hanya berpotensi besar dalam penanganan kanker, tetapi juga dalam menghadapi berbagai penyakit infeksi. Saya yakin bahwa kemajuan dalam bidang ini akan membawa dampak positif yang signifikan bagi kesehatan masyarakat global.

Penelitian yang saya lakukan tidak terlepas dari dukungan dan kerja sama berbagai pihak. Saya ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada rekan-rekan peneliti, mahasiswa, dan staf laboratorium yang telah bekerja sama dengan penuh dedikasi dan profesionalisme. Tanpa kontribusi mereka, banyak temuan penting yang tidak mungkin dicapai. Saya juga berterima kasih kepada berbagai lembaga dan organisasi yang telah memberikan dukungan finansial dan fasilitas penelitian, yang memungkinkan penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

Tidak lupa, saya sampaikan penghargaan yang sangat besar kepada keluarga saya yang selalu memberikan dukungan moral dan semangat tanpa henti. Mereka adalah sumber inspirasi dan kekuatan bagi saya untuk terus berkarya dan berkontribusi dalam bidang ilmu pengetahuan.

Akhir kata, saya berharap buku ini dapat memberikan wawasan baru, menggugah semangat penelitian, dan mendorong inovasi lebih lanjut dalam bidang biologi sel dan imunologi. Semoga upaya kita bersama dalam memerangi kanker dan penyakit lainnya dapat membawa perubahan yang berarti bagi kehidupan banyak orang.

Bandung, 20 Juli 2024

Penulis

SINOPSIS

Buku ini disusun untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme dasar yang mendasari penyakit kanker dan peran sistem imun dalam memerangi penyakit tersebut. Buku ini diawali dengan pendahuluan untuk mengantarkan pembaca pada latar belakang yang mendasari pentingnya studi biologi sel dalam memahami dan melawan penyakit kanker. Perubahan gaya hidup dan urbanisasi di Indonesia telah berkontribusi pada peningkatan prevalensi penyakit tidak menular (*non-communicable diseases/NCDs*) seperti kanker. Data dari WHO menunjukkan bahwa NCDs adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, dan kanker menjadi salah satu tantangan kesehatan terbesar di Indonesia. Oleh karena itu, penting sekali pendekatan komprehensif dalam pencegahan dan penanganan penyakit melalui perubahan gaya hidup sehat dan program vaksinasi.

Pada perkembangan kanker terjadi berbagai kelainan pada tingkat seluler dan molekular. Dijelaskan tentang "*hallmark of cancer*," yang mencakup karakteristik sel kanker seperti kemampuan untuk menghindari respons imun, proliferasi tak terkendali, dan invasi ke jaringan lain. Terdapat mutasi pada gen onkogen dan gen penekan tumor, seperti TP53, KRAS, dan BRCA1/2, yang memicu pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Selain itu, kanker dapat dipicu oleh patogen seperti virus HPV dan hepatitis yang menyebabkan mutasi genetik dan berlanjut dengan perkembangan kanker.

Meskipun sel dapat mengalami kelainan, sel juga merupakan unit yang sangat dapat dimanfaatkan untuk kepentingan manusia. Sel-sel mamalia dapat dimanfaatkan sebagai pabrik untuk memproduksi berbagai produk biologis penting, seperti protein terapeutik, vaksin, dan antibodi. Pemanfaatan sel untuk kebutuhan manusia dapat dilakukan dengan melakukan manipulasi genetik pada sel kultur untuk meningkatkan efisiensi produksi biomolekul. Beberapa teknologi yang digunakan meliputi penggunaan vektor virus dan plasmid. Selain itu, untuk memaksimalkan produk yang dihasilkan dan menjamin kualitas produk yang dihasilkan, sering kali juga dilakukan modifikasi lingkungan kultur sel baik secara fisik, kimia atau biologis.

Sel juga dimanfaatkan untuk proses konfirmasi kandidat vaksin yang dikembangkan. Beberapa kandidat vaksin yang dibahas meliputi vaksin DNA Hepatitis C, vaksin Rotavirus, dan vaksin COVID-19. Selain itu, bab ini juga menjelaskan pemanfaatan antibodi dalam pengembangan kit diagnostik, seperti ELISA, yang memungkinkan deteksi cepat dan akurat terhadap berbagai penyakit.

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	V
SINOPSIS	VII
DAFTAR ISI.....	IX
DAFTAR GAMBAR.....	XI
DAFTAR TABEL.....	XV
1 PENDAHULUAN.....	1
2 KELAINAN PADA SEL : KANKER	7
2.1 Kelainan pada Beberapa Gen Penyebab Perkembangan Kanker	8
2.2 infeksi Virus Penyebab Kanker	14
2.3 Sel Sebagai Model In Vitro dalam Studi Senyawa Bioaktif Antikanker.....	16
2.4 Sel Sebagai Model In Vitro dalam Studi Senyawa Sintetik Antikanker.....	26
3. PEMANFAATAN SEL SEBAGAI PABRIK PRODUK BIOLOGIS	29
3.1 Pengembangan Lingkungan Kultur Sel untuk Produk Biologis	30
3.2 Rekayasa Genetik Sel untuk Produksi Produk Biologis.....	37
4. DARI SEL KE HEWAN UJI : KANDIDAT VAKSIN DAN ANTIBODI ...	41
4.1 Pengujian Kandidat Vaksin pada Sel Mamalia	42
4.2 Pemanfaatan Antibodi.....	51
5 PENUTUP.....	53
6. UCAPAN TERIMA KASIH	55
DAFTAR PUSTAKA	57
CURRICULUM VITAE	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Ciri khas kanker (dimodifikasi dari Hanahan, 2022)	3
Gambar 2.1	Pengaruh kolagen dan estrogen terhadap ekspresi gen cERB2 dan PI3K pada sel SKOV3 yang dikultur di atas kolagen dan mendapat perlakuan estrogen selama 24 jam dan 72 jam.....	9
Gambar 2.2	LPI dapat mengaktifkan jalur persinyalan GPCR55 dan berperan dalam pembelahan, migrasi, invasi, dan metastasis sel.....	10
Gambar 2.3	Ekspresi gen GPCR55 pada kanker ovarium orang Indonesian dari stadium IIIB, IIIA, IIB, dibandingkan dengan jaringan kanker normal.	11
Gambar 2.4	Isoform BRD4 yang memiliki beberapa domain pada proteinnnya.....	12
Gambar 2.5	Hasil studi amplifikasi, mutasi, delesi, dan perubahan ganda gen BRD4 pada jaringan kanker yang dikumpulkan pada CBioPortal 2013.	12
Gambar 2.6	Ekspresi BRD4 panjang (BRD4-L) dan BRD4 pendek (BRD4-S) pada berbagai lini sel kanker ovarium 1..	13
Gambar 2.7	Ekspresi gen supresor tumor ARID1A pada level mRNA dan protein pada jaringan endometriosis, kanker ovarium berkaitan dengan endometriosis (EAOC: endometriosis associated ovarian cancer) dan jaringan kanker non-EAOC.	13
Gambar 2.8	Level MDA dan aktivitas MnSOD pada jaringan kanker EAOC dan non-EAOC dibandingkan dengan jaringan endometriosis dan jaringan endometrium normal	14
Gambar 2.9	Ekspresi IL-1 β dari sel keratinosit yang diimmortalisasi dengan E6 (A & B) dan E7 (C & D) HPV16, yang telah diperlakukan dengan TNF- α dan dikulturkan dalam kondisi normoksia dan hipoksia selama 24 (A dan C) dan 48 jam (B & D).....	15

Gambar 2.10	Western blot dari sel MMT060562 yang diberi ekstrak diklorometan <i>P. amarus</i> selama 72 jam terhadap ERK1/2 (A) dan caspase-3 (B).....	17
Gambar 2.11	Histogram dari hasil kuantifikasi Western blot dari protein TGF-b dan PCNA dari jaringan kanker mencit C3H yang diberi ekstrak diklorometan <i>P. amarus</i>	17
Gambar 2.12	Diagram boxplot kadar PKA aktif pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan mangostin..	18
Gambar 2.13	Autoradiogram ekspresi ER pada sel MCF-7 yang diberi mangostin dengan konsentrasi 0,4 µg/ml (M0,4) dan 1,6 µg/ml (M1,6).....	18
Gambar 2.14	Hipotesis efek mangostin terhadap peningkatan protein kinase A pada sel MCF-7.....	19
Gambar 2.15	IC50 dari berbagai varian nanopartikel pada sel MCF-7.....	20
Gambar 2.16	Morfologi nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat yang mengenkapsulasi propolis yang diamati dengan SEM.	22
Gambar 2.17	Sitotoksitas propolis dibandingkan dengan propolis yang dienkapsulasi dengan nanopartikel kitosan yang dikonjugasi dengan asam folat.....	22
Gambar 2.18	Pengaruh mangostin yang dikombinasikan dengan propolis pada volume jaringan tumor dari mencit Balb/C	23
Gambar 2.19	Ekspresi Wnt2, FAK dan HIF-1α pada jaringan tumor dari mencit yang diberi mangostin dan propolis.	24
Gambar 2.20	Sitotoksitas kriptobrakiton C terhadap sel kanker payudara MCF-7, T47-D dibandingkan dengan sel normal MRC-5	25
Gambar 2.21	Pengaruh Kriptobrakiton-C pada sel MCF-7 dan T47D terhadap penghambatan proliferasi sel MCF-7 dan T47D	25
Gambar 2.22	Pengamatan TEM terhadap DOTAP (A) dan nanovesikel yang diisolasi dari jintan hitam dengan konsentrasi 75 mg/mL (B); 100 mg/mL(C); nanovesikel jintan 100 mg/mL yang mengandung miR-152 (D).	27
Gambar 2.23	Internalisasi nanovesikel jintan hitam yang dienkapsulasi miR-152 dibandingkan terhadap DOTAP oleh sel MCF-7.....	28

Gambar 2.24	Viabilitas Sel MCF-7 setelah perlakuan selama 24 jam dan 48 jam dengan nanovesikel jintan hitam yang dimuat miR-152 dibandingkan terhadap DOTAP yang memuat miR-152	28
Gambar 3.1	Titer virus Influenza pada sel MDCK dan vero (HA Unit/mL).	30
Gambar 3.2	Pengamatan Mikroskop Elektron Transmisi (TEM) pada sel MDCK (A) dan sel vero (B)	31
Gambar 3.3	Sel RK-13 yang dikultur membentuk monolayer dan dengan <i>microcarrier</i> dalam <i>bioreactor</i>	33
Gambar 3.4	Skematik dari kontrol metode pada alur glikosilasi pada sel CHO.	35
Gambar 3.5	Grafik densitas dan viabilitas sel selama kultivasi dengan suhu inkubasi 37°C dan 37°C kemudian diturunkan menjadi 32,5°C, penambahan gula-G 0.6 dan 1% dan penambahan gula-M 10 mM dan 20mM secara berkala.	36
Gambar 3.6	Hasil IEF DPO yang telah dipurifikasi.	37
Gambar 3.7	Ekspresi gen reseptor SA (α 2,6) Gal (A&E), LCA (B&F), LCB (C&G), dan clatrin heavy chain/HC (D&H) pada sel Vero (A, B, C, D) dan sel MDCK (E, F,G, H)	38
Gambar 3.8	Ekspresi gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal pada sel Vero transfektan dibandingkan dengan sel vero wild type.	39
Gambar 3.9	Ekspresi gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal pada sel Vero transfektan.	39
Gambar 3.10	Intensitas protein M1 virus influenza H1N1p-2009 IVR-153 pada sel vero wild type dan sel vero yang sudah ditransfeksi dan memiliki gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal.	40
Gambar 4.1	Pengembangan kandidat vaksin DNA HCV-NS5A. Kandidat vaksin DNA HCV-NS5A yang telah dienkapsulasi dengan lipofektamin telah diinternalisasi dan dapat diekspresikan dalam sel Hep-2C.....	43
Gambar 4.2	Prediksi in silico pengikatan epitop VP6244-252 dari HRV RV4 pada HLA-A*11:01.	44

Gambar 4.3	pVAX-VP6 yang dienkapsulasi dengan chitosan menghasilkan nanopartikel NP- pVAX-VP6 dapat diinternalisasi dalam sel Vero serta diekspresikan oleh sel Vero	44
Gambar 4.4	Prediksi struktur VP2LRV4 (A), VP6LRV4 (B); dan VP7LRV4 (C)	45
Gambar 4.5	Elektroforegram produk RT-PCR dari RNA sel Vero yang ditransfeksi dengan pCMV/VP2, pET/VP6 dan pEF/VP7.	46
Gambar 4.6	Immunofluoresensi VP6 dan VP7 pada sel Vero. Ekspresi VP6 (A-E) di seluruh sel dan VP7 (F-J) pada daerah sitoplasma sel Vero.	46
Gambar 4.7	Kandidat vaksin Hepatitis B-Norovirus diekspresikan dan diproduksi proteinnya di dalam E.coli.	47
Gambar 4.8	Respons imun humoral dari kandidat vaksin HBV – HuNoV P particle.	47
Gambar 4.9	Imunisasi tikus dengan rRBD.	49
Gambar 4.10	Level IFN- γ dan IL-4 yang disekresikan oleh splenosit mencit Balb/c setelah pemberian rRBD SARS-CoV-2 (Safitri et al., 2024).	50
Gambar 4.11	Imunogenisitas dan respons imun seluler dari AdV_S pada mencit Balb/c.	51
Gambar 4.12	Antibodi IgY digunakan sebagai capture antibodi dalam ELISA.	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Physical Nanoparticle Characterization using PSA (Kamilatussaniah, 2020).....	20
Tabel 2.2	Diameter, distribusi dan zeta potensial dari nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat (Tan and Rahayu, 2021).....	21
Tabel 3.1	Peningkatan produksi virus Rubella teratenuasi (Velaneta, 2017).....	32
Tabel 4.1	HAI titer IgY dari telur ayam dibandingkan IgG dari serum kelinci (Velaneta, 2017).....	52

1 PENDAHULUAN

Gaya hidup di Indonesia telah mengalami perubahan signifikan yang berdampak pada kesehatan masyarakat. Dengan meningkatnya urbanisasi dan perkembangan ekonomi, pola makan cepat saji dan kurangnya aktivitas fisik terjadi peningkatan penyakit tidak menular (*non-communicable diseases/NCDs*) seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung, dan kanker. Data dari WHO menunjukkan bahwa NCDs bertanggung jawab atas sekitar 62% dari semua kematian di seluruh dunia, dan lebih dari tiga perempat dari kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk Indonesia (World Health Organization) (WHO).

Kanker menjadi salah satu penyakit NCDs yang signifikan di Indonesia. WHO melaporkan bahwa prevalensi kanker terus meningkat dengan jenis kanker yang paling umum di Indonesia termasuk kanker payudara, serviks, dan paru-paru (I. A. for R. on C. WHO). Di sisi lain, penyakit infeksi seperti malaria, demam berdarah, dan tuberkulosis masih menjadi tantangan besar, terutama di daerah pedesaan dan terpencil. Untuk penyakit COVID-19, Indonesia telah mengalami dampak signifikan dengan gelombang infeksi yang tinggi. WHO mencatat bahwa upaya vaksinasi yang masif telah membantu mengurangi penyebaran dan dampak dari COVID-19 di Indonesia, meskipun tantangan dalam distribusi dan penerimaan vaksin masih ada (WHO).

Upaya pencegahan dan penanganan penyakit baik infeksi maupun noninfeksi membutuhkan pendekatan yang komprehensif. Pemerintah Indonesia, dengan dukungan WHO, telah meningkatkan program vaksinasi untuk COVID-19 dan penyakit menular lainnya, serta mengampanyekan pola hidup sehat untuk mencegah NCDs. Pencegahan melalui perubahan gaya hidup sehat, seperti meningkatkan aktivitas fisik, mengurangi konsumsi tembakau dan alkohol, serta mengadopsi pola makan sehat sangat ditekankan. Selain itu, peningkatan akses terhadap layanan kesehatan dan program imunisasi juga esensial untuk mengurangi beban penyakit di Indonesia (WHO).

Penyakit-penyakit ini berkaitan dengan gangguan pada tingkat seluler yang selanjutnya dapat memengaruhi kesehatan secara keseluruhan. Sel adalah unit dasar kehidupan yang menyusun semua organisme hidup. NCDs

seperti kanker terjadi karena mutasi pada DNA dalam sel yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Dalam keadaan normal, sel-sel tubuh menjalani siklus hidup yang teratur, termasuk pertumbuhan, pembelahan, dan kematian sel yang terprogram. Namun, mutasi genetik dapat mengganggu siklus ini, dan menyebabkan sel tumbuh dan membelah tanpa kendali, yang merupakan ciri utama kanker. Kanker dapat berkembang dari hampir semua jenis sel dalam tubuh, dan sel-sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari mekanisme pengaturan yang normal, termasuk deteksi dan penghancuran oleh sistem kekebalan tubuh atau sistem imun. Imunitas tubuh memainkan peran penting dalam pencegahan dan penanganan penyakit infeksi dan NCDs. Sistem kekebalan tubuh bekerja untuk mendeteksi dan menghancurkan patogen penyebab penyakit infeksi. Pada kasus kanker, terdapat vaksin yang sudah dikembangkan untuk mencegah kanker, misalnya untuk kanker serviks, sedangkan untuk kasus penyakit infeksi, misalnya COVID-19, vaksin merangsang respons imun adaptif untuk menghasilkan antibodi spesifik yang dapat melawan virus SARS-CoV-2.

Pada kasus kanker, perkembangan kanker di dalam tubuh disebabkan karena adanya karakteristik kanker yang melanggar aturan yang normal dan terjadi secara kompleks. Karakteristik khas kanker, atau yang dikenal sebagai "*hallmark of cancer*," adalah serangkaian karakteristik sel yang menyebabkan terjadinya perkembangan kanker. Ciri-ciri ini (Gambar 1.1) meliputi kemampuan sel untuk memenuhi kebutuhan diri sendiri dengan komponen yang diperlukan untuk melakukan pembelahan sel, sel menjadi tidak sensitif terhadap sinyal, terjadi pemrograman ulang faktor epigenetik yang tidak berhubungan dengan mutasi, sel mampu menghindar dari respons imun, pembelahan sel yang tak terkendali, pemanfaatan kondisi inflamasi yang mendukung tumor, polimorfik mikrobiom, kemampuan sel untuk menyebar ke jaringan lain (invasi dan metastasis), kemampuan untuk menginduksi angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah baru), sel senesens, ketidakstabilan genom dan mutasi, resisten terhadap kematian sel, perubahan metabolisme selular, memiliki fenotip plastisitas dan diferensiasi yang terganggu (Hanahan, 2022).

Kekomplekan karakteristik sel dalam perkembangan kanker tersebut terjadi akibat perubahan genetik yang mengarah pada aktivasi sejumlah protein seperti protein yang termasuk dalam kategori onkogen dan inaktivasi protein yang berperan sebagai tumor supressor/penekan tumor. Mutasi pada

gen seperti TP53, KRAS, dan BRCA1/2 memainkan peran kunci dalam memicu pertumbuhan dan penyebaran sel kanker (Cicenas *et al.*, 2017). Onkogen yang teraktivasi dapat mendorong proliferasi sel yang tidak terkendali, sementara gen penekan tumor yang nonaktif gagal menghambat pertumbuhan sel yang abnormal (Croce, 2008). Perubahan aktivitas protein juga dapat mengubah proses persinyalan selular atau *cell signaling*. Proses persinyalan selular adalah proses komunikasi sel, yang berperan untuk mengoordinasikan fungsi biologis. Pada sel-sel kanker sering kali terdapat perubahan pada jalur sinyal seperti MAPK/ERK, PI3K/AKT, dan Wnt/ β -catenin, yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan resistensi terhadap kematian sel (apoptosis)(Lin *et al.*, 2020). Mutasi-mutasi pada gen-gen tersebut dapat terjadi karena mutasi sporadis atau turunan atau juga disebabkan oleh suatu patogen.



Gambar 1.1 Ciri khas kanker (dimodifikasi dari Hanahan, 2022)

Mutasi sporadis terjadi secara acak dan tidak diwariskan dari orang tua ke anak, sementara mutasi turunan diturunkan dari generasi sebelumnya melalui materi genetik. Selain itu, patogen seperti virus dapat menyebabkan mutasi dengan cara menginfeksi sel dan mengganggu materi genetiknya, sering kali mengarah pada perubahan yang bisa memicu kanker. Misalnya, virus HPV (Human Papillomavirus) telah diketahui berhubungan dengan kanker serviks, sementara virus hepatitis B dan C dapat menyebabkan kanker hati. Pemahaman tentang bagaimana mutasi ini terjadi sangat penting untuk

pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan penyakit terkait genetik dan kanker.

Sistem imun memainkan peran penting dalam mengenali dan menghancurkan sel-sel yang bermutasi atau terinfeksi patogen. Namun, beberapa mutasi genetik menyebabkan sel-sel kanker menghindari deteksi oleh sistem imun, dan memungkinkan sel-sel kanker tumbuh dan menyebar tanpa hambatan. Untuk mengatasi ini, terapi imun seperti imunoterapi telah dikembangkan untuk memperkuat respons imun tubuh terhadap sel kanker. Imunoterapi dapat melibatkan penggunaan obat-obatan yang merangsang sistem imun untuk lebih efektif menyerang sel kanker atau terapi yang dirancang untuk menghilangkan mekanisme penghindaran yang digunakan oleh kanker. Dengan memahami hubungan antara mutasi genetik, patogen, dan sistem imun, kita dapat mengembangkan pengobatan yang lebih efektif dan meningkatkan kemampuan tubuh untuk melawan kanker.

Saat ini, penemuan obat (*drug discovery*) yang menargetkan mekanisme molekuler dan selular kanker, dengan memanfaatkan jalur-jalur ini menjadi target utama dalam pengembangan terapi kanker bertarget dengan tujuan untuk menghambat sinyal yang memicu pertumbuhan kanker (Fu *et al.*, 2022). Terapi bertarget, seperti inhibitor kinase, antibodi monoklonal dan miRNA, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengobati berbagai jenis kanker. Misalnya, penggunaan inhibitor EGFR pada kanker paru-paru non-small cell dan inhibitor HER2 pada kanker payudara HER2-positif telah meningkatkan harapan hidup pasien (Bose and Ozer, 2009; Harada *et al.*, 2023). Banyak senyawa alami juga yang menunjukkan aktivitas antikanker, seperti paclitaxel dari kulit pohon yew dan camptothecin dari pohon *Camptotheca acuminata* (El-Sayed *et al.*, 2019).

Oleh karena kekomplekan perkembangan kanker dan banyaknya jalur-jalur sinyal selular dalam perkembangan kanker tersebut, diperlukan adanya penelitian yang intensif untuk menemukan gen-gen yang ikut terlibat dalam perkembangan kanker. Penemuan-penemuan ini memungkinkan ditemukannya senyawa-senyawa yang dapat menghambat gen-gen yang berperan.

Di sisi lain, penelitian tentang imunitas dari perspektif seluler dan molekuler sangat penting dalam pengembangan vaksin untuk penyakit infeksi. Sistem kekebalan tubuh terdiri dari berbagai jenis sel, termasuk sel T

dan sel B, yang bekerja sama untuk mendeteksi dan melawan patogen. Penelitian saat ini fokus pada cara meningkatkan respons imun adaptif, yang melibatkan produksi antibodi spesifik oleh sel B dan aktivasi sel T yang dapat mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi. Misalnya, vaksin mRNA untuk COVID-19 dirancang untuk menstimulasi sel imun tubuh agar menghasilkan protein lonjakan virus SARS-CoV-2, yang kemudian dikenali oleh sistem imun dan memicu respons pertahanan (WHO).

Penelitian di bidang ini juga mengeksplorasi adjuvan vaksin, yang merupakan zat yang ditambahkan ke vaksin untuk meningkatkan respons imun. Pada tingkat molekular, penelitian menargetkan jalur sinyal spesifik dalam sel imun untuk meningkatkan efikasi vaksin. Pemahaman yang lebih dalam tentang bagaimana sel imun mengenali dan memproses antigen dapat membantu dalam merancang vaksin yang lebih efektif dan tahan lama untuk berbagai penyakit infeksi (WHO).

2 KELAINAN PADA SEL : KANKER

Pencarian gen-gen baru atau penyebab lainnya yang berperan dalam perkembangan kanker sangat penting karena pengetahuan ini dapat membuka jalan bagi pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme dasar penyakit tersebut. Dengan mengidentifikasi gen-gen yang terlibat dalam proses ini dapat dikembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif. Selain itu, penemuan gen-gen baru dapat membantu dalam mengidentifikasi biomarker yang dapat digunakan untuk diagnosis dini, yang sangat penting untuk meningkatkan peluang kesembuhan pasien.

Selain manfaat dalam bidang diagnostik dan terapeutik, penelitian tentang gen-gen kanker juga memiliki implikasi besar dalam pengembangan obat-obatan baru. Dengan memahami gen mana yang terlibat dalam berbagai jenis kanker, para peneliti dapat merancang obat-obatan yang menargetkan gen atau jalur molekuler spesifik. Pendekatan ini, yang dikenal sebagai terapi target, memungkinkan pengobatan yang lebih tepat sasaran dan mengurangi efek samping yang sering terjadi pada terapi konvensional. Oleh karena itu, pencarian gen-gen baru yang berperan dalam perkembangan kanker bukan hanya memperkaya ilmu pengetahuan dasar, tetapi juga memiliki potensi besar untuk meningkatkan kualitas hidup pasien kanker di seluruh dunia.

Dalam penelitian yang saya lakukan, empat gen yang diteliti yang berperan dalam perkembangan kanker adalah cERB2, GPCR55, ARID1A dan BRD4. cERB2, juga dikenal sebagai HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), adalah gen yang mengkode protein reseptor yang terletak pada permukaan sel dan terlibat dalam pertumbuhan dan pembelahan sel. HER2 adalah bagian dari keluarga reseptor tirosin kinase yang memainkan peran penting dalam sinyal seluler yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan perbaikan sel. GPCR55, yang merupakan bagian dari keluarga reseptor protein G, telah terbukti memengaruhi pertumbuhan dan migrasi sel kanker melalui jalur sinyal yang kompleks. Sementara itu, BRD4, yang merupakan bagian dari famili bromodomain, berperan dalam pengaturan ekspresi gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan respons terhadap stres. ARID1A merupakan suatu gen supresor tumor yang banyak ditemukan berperan dalam perkembangan kanker yang berkaitan dengan ginekologi. Penemuan ini membuka peluang baru untuk pengembangan terapi yang menargetkan

kedua gen tersebut, memberikan harapan baru dalam upaya pengobatan kanker yang lebih efektif dan tepat sasaran.

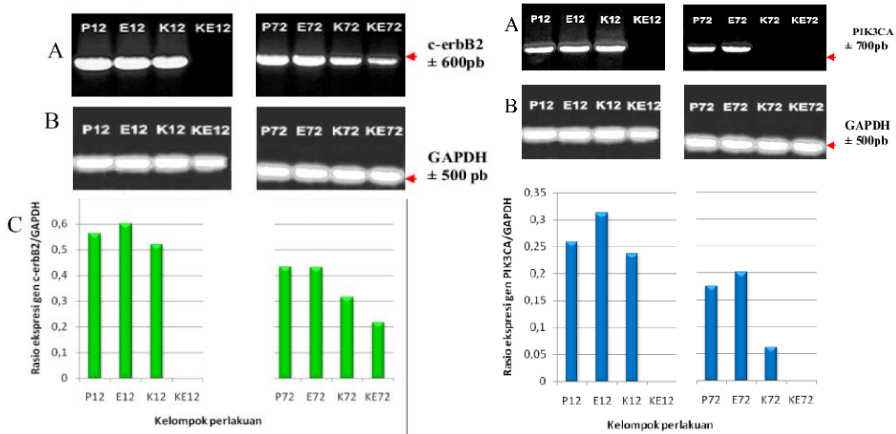
Penelitian terkait cERB2, GPCR55, ARID1A dan BRD4 dalam penelitian ini menambah daftar gen-gen yang dapat diintervensi secara terapeutik untuk menghambat perkembangan kanker. Terlebih lagi, penelitian ini menyoroti pentingnya eksplorasi dan identifikasi gen-gen baru sebagai langkah awal dalam menemukan solusi inovatif untuk mengatasi kanker. Dengan fokus pada gen-gen ini, strategi baru dapat dikembangkan yang tidak hanya menargetkan pertumbuhan sel kanker, tetapi juga mengatasi resistensi terhadap terapi yang sering menjadi tantangan utama dalam pengobatan kanker saat ini.

2.1 Kelainan pada Beberapa Gen Penyebab Perkembangan Kanker

2.1.1 cERB2

Pada kanker ovarium ekspresi cERB2 meningkat pada 25%-30% kasus kanker ovarium dan adanya overekspresi ekspresi cERB2 berkaitan dengan prognosis yang buruk dari kanker ovarium stadium lanjut (Hua *et al.*, 1995; Slamon *et al.*, 1989). Hal ini disebabkan karena overekspresi cerbB2 pada kanker ovarium dapat meningkatkan proliferasi sel, migrasi sel, metastasis, dan laju kematian (Meric-Bernstam and Hung, 2006).

Penelitian dengan menggunakan SKOV3 suatu lini sel kanker ovarium menunjukkan bahwa estrogen ikut berperan dalam meningkatkan ekspresi cERB2 apabila tidak ditunjang oleh Kolagen IV. Kolagen IV dapat menekan ekspresi cERB2 (Gambar 2.1). Data ini ditunjang juga oleh penurunan ekspresi PI3K (Martgrita and Tan, 2016). Diketahui PI3K merupakan molekul yang berperan penting dalam jalur sinyal PI3K/AKT/mTOR, yang merupakan jalur yang penting dalam menginduksi pembelahan sel (Ediriweera *et al.*, 2019). Pengaruh estrogen, suatu molekul yang bersifat mitogenik, dapat ditekan oleh kolagen IV. Oleh karena itu dapat dilihat pentingnya peranan kolagen IV dalam menekan proliferasi sel.

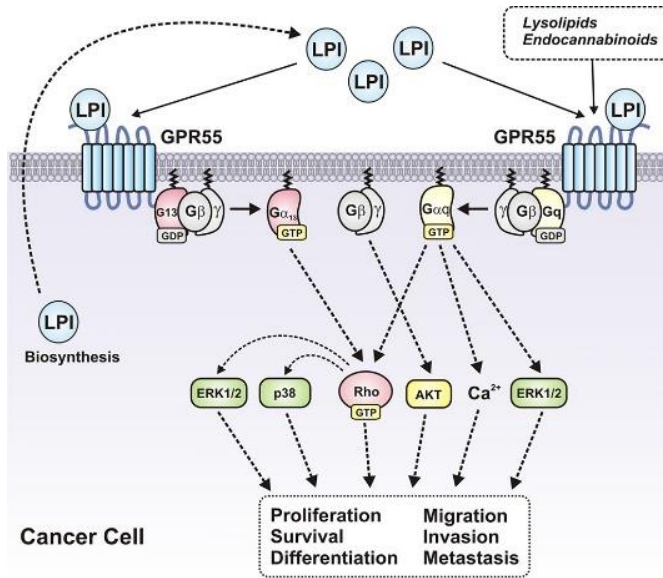


Gambar 2.1 Pengaruh kolagen dan estrogen terhadap ekspresi gen cERB2 dan PI3K pada sel SKOV3 yang dikultur di atas kolagen dan mendapat perlakuan estrogen selama 24 jam dan 72 jam. P=sel dikultur di atas plastik; E= sel dikultur di atas plastik dan mendapat perlakuan estrogen; K=sel dikultur di atas kolagen IV dan KE = sel dikultur di atas kolagen IV dan mendapat perlakuan estrogen (Martgrita and Tan, 2016).

2.1.2 GPCR55

Hingga saat ini, proses perkembangan kanker ovarium masih terus dipelajari. Telah diketahui bahwa kejadian kanker ovarium berhubungan erat dengan senyawa lipid LPI (L- α -lysophosphatidilinositol). Penelitian Sutphen *et al.* (2004) menunjukkan bahwa adanya peningkatan kadar LPI pada cairan asites dan plasma penderita kanker ovarium.

LPI merupakan anggota cannabinoid yang diketahui diproduksi di beberapa jaringan tubuh, di antaranya kanker ovarium (Piñeiro and Falasca, 2012). Molekul ini terbentuk akibat reaksi hidrolisis fosfatidilinositol oleh enzim fosfolipase A (Piñeiro and Falasca, 2012). Secara fisiologi, fungsi LPI belum diketahui namun beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa LPI berperan dalam meningkatkan kadar kalsium interseluler (Oka *et al.*, 2007). LPI juga diduga berperan sebagai faktor mitogenik pada sel kanker (Piñeiro and Falasca, 2012). Beberapa proses fisiologi pada sel diaktifkan oleh LPI setelah berikatan dengan reseptornya pada membran sel. Salah satu reseptor yang dapat berikatan dengan LPI adalah GPCR55 (Gambar 2.2) (Calvillo-Robledo *et al.*, 2022; Oka *et al.*, 2007).

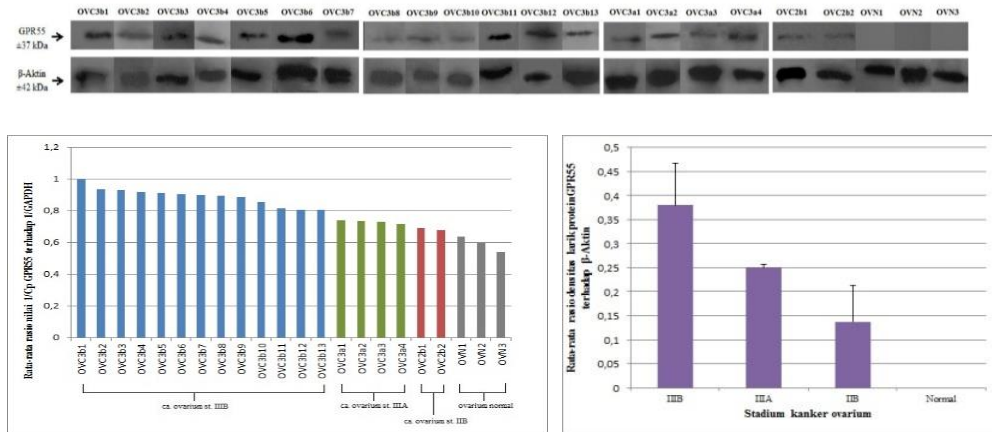


Gambar 2.2 LPI dapat mengaktifkan jalur persinyalan GPCR55 dan berperan dalam pembelahan, migrasi, invasi, dan metastasis sel (Calvillo-Robledo et al., 2022).

GPCR55 merupakan anggota dari GPCR (*G-coupled protein receptor*), yakni kelompok *rhodopsin-like* yang berperan sebagai reseptor membran untuk berbagai macam jalur transduksi sinyal pada sel. Sebelumnya, diketahui bahwa GPCR55 diekspresikan pada jaringan lemak payudara, testis, limpa, osteoklas, dan otak (Oka *et al.*, 2007; Whyte *et al.*, 2009). Fungsi GPCR55 belum diketahui dengan jelas. GPCR55 diduga memiliki peranan dalam mekanisme pengendalian rasa sakit dan pembentukan tulang pada manusia (Andradas *et al.*, 2011; Whyte *et al.*, 2009). Peningkatan ekspresi GPCR55 diduga memiliki peranan dalam perkembangan kanker karena adanya peningkatan level ekspresi GPCR55 pada pasien kanker payudara, pankreas, dan otak dengan stadium lanjut.

Dalam penelitian yang telah dilakukan di SITH-ITB, telah ditemukan adanya gen GPCR55 yang diekspresikan pada lini sel kanker ovarium SKOV-3 pada level mRNA dan protein (Gunarta, 2010; Martgrita, 2010). Pada sel SKOV3 peningkatan level ekspresi GPCR55 pun berhubungan dengan proses perkembangan kanker ovarium. Level ekspresi gen GPCR55 dipengaruhi oleh berbagai macam faktor seperti hormon, matriks ekstrasel, dan LPI yang selanjutnya diketahui dapat menekan atau menginduksi proliferasi kanker (Gunarta, 2010; Martgrita, 2010; Yellianty, 2012). Ekspresi GPCR55 pada berbagai stadium kanker ovarium telah dipelajari pada pada level mRNA dan

protein pada stadium kanker ovarium yang berbeda (Rudjito, 2012). Ekspresi GPCR55 meningkat seiring dengan meningkatnya stadium kanker ovarium seperti dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Ekspresi gen GPCR55 pada kanker ovarium orang Indonesia dari stadium IIIB, IIIA, IIB, dibandingkan dengan jaringan kanker normal. Pengamatan ekspresi gen GPCR55 dilakukan pada level mRNA (B) dan protein (A, C). (Rudjito, 2012).

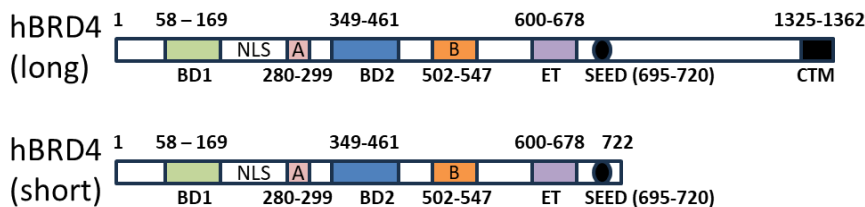
2.1.3 BRD4

BRD4 adalah anggota keluarga protein Bromodomain dan Extraterminal (BET) yang dikenal luas dalam organisasi *super-enhancers* (SEs) dan mengatur ekspresi onkogen. Inhibitor BET (BETi) menghambat komunikasi antara SEs dan promotor target, menyebabkan represi onkogen spesifik sel dan kematian sel (Lovén et al., 2013). BRD4 sendiri memiliki beberapa isoform. Terdapat BRD4 short domain dan long domain.

BRD4 juga berperan dalam menjaga stabilitas genom (Mani and Chinnaiyan, 2010), mengontrol aktivasi dan perbaikan titik pemeriksaan kerusakan DNA (Li et al., 2018), serta pemeliharaan telomer (Donati et al., 2018). BRD4 penting untuk aktivasi jalur perbaikan rekombinasi Non-Homologous End Joining (NHEJ) dan rekrutmen protein 53BP1 pada situs kerusakan DNA. Inhibisi BRD4 menyebabkan akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel kanker (Li et al., 2018).

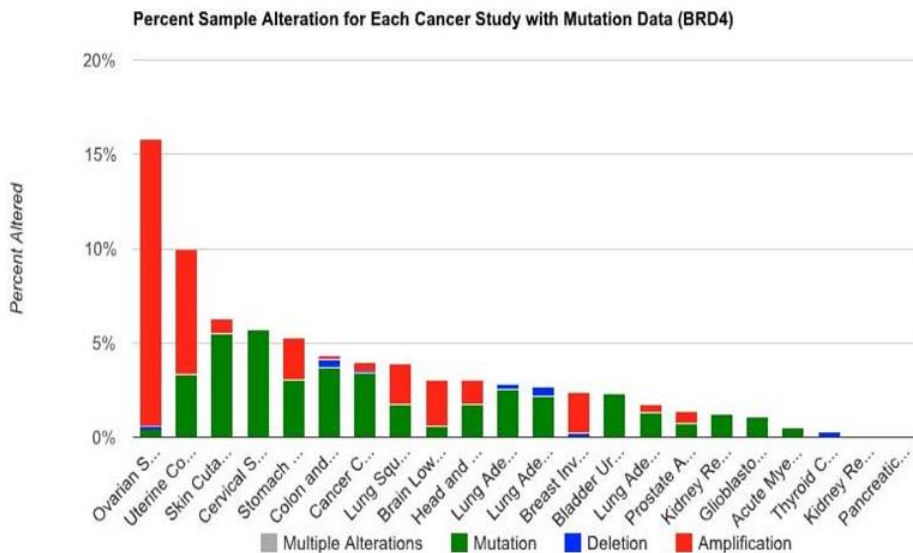
BRD4 juga terlibat dalam regulasi panjang telomer dengan memengaruhi ekspresi Telomerase Reverse Transcriptase (TERT). Inhibisi BRD4 mengurangi ekspresi TERT dan aktivitas telomerase, yang berkontribusi pada

pemendekan telomer dan kematian sel kanker (Akıncılar *et al.*, 2016). BRD4 sendiri memiliki dua isoform, yaitu isoform *Brd4 long* dan *BRD4 short* (Gambar 2.4).

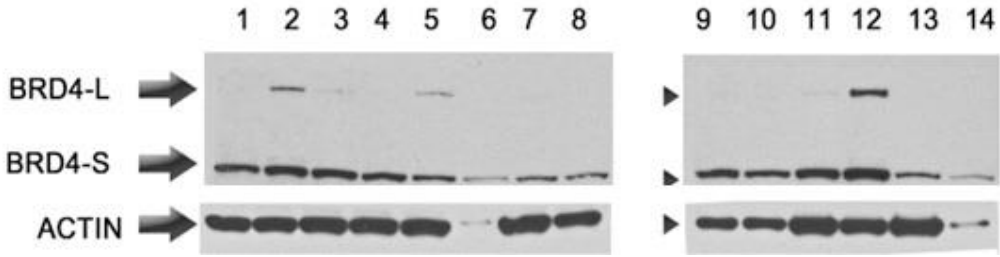


Gambar 2.4 Isoform BRD4 yang memiliki beberapa domain pada proteinnya (Gambar dimodifikasi dari Chiang, 2009).

Hasil studi dengan menggunakan cBIOPortal pada berbagai kanker, kelainan BRD4 terbanyak pada kanker ovarium dan pada kanker ovarium terjadi amplifikasi BRD4 (Gambar 2.5). Hasil studi ekspresi pada 213 set data jaringan kanker ovarium yang terdapat pada cBioPortal terlihat adanya ekspresi berlebih dari BRD4 pada 45% jaringan kanker. Studi ekspresi BRD4 pada berbagai lini sel kanker ovarium juga menunjukkan adanya ekspresi BRD4 berlebih terutama isoform BRD4 pendek (Gambar 2.6).



Gambar 2.5 Hasil studi amplifikasi, mutasi, delesi, dan perubahan ganda gen BRD4 pada jaringan kanker yang dikumpulkan pada CBioPortal 2013.

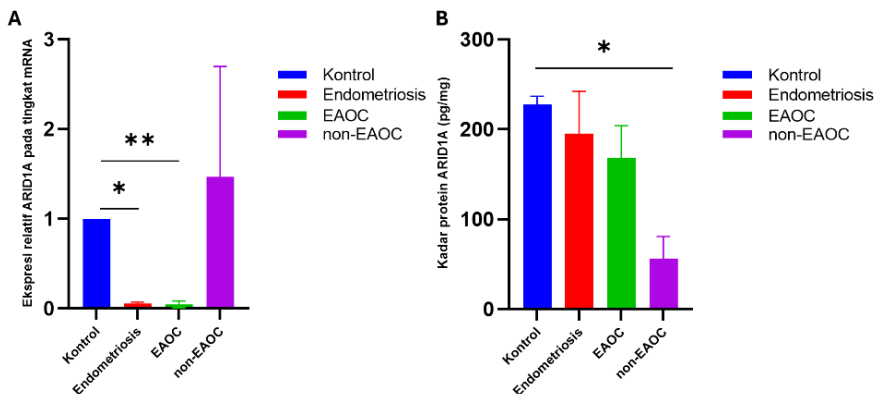


Gambar 2.6 Ekspresi BRD4 panjang (BRD4-L) dan BRD4 pendek (BRD4-S) pada berbagai lini sel kanker ovarium 1. OVCAR3 (1); OVCAR4 (2); OVCAR5 (3); OVCAR10 (4); PEO-1(9); SKOV-3 (10) A1847 (11); A2780 (12) dibandingkan dengan lini sel ovarium normal yang diimmortalisasi (normal) HIO-80(5); HIO-103 (6); HIO-107; HIO-114(8); HIO-118 (13); HIO-120 (14).

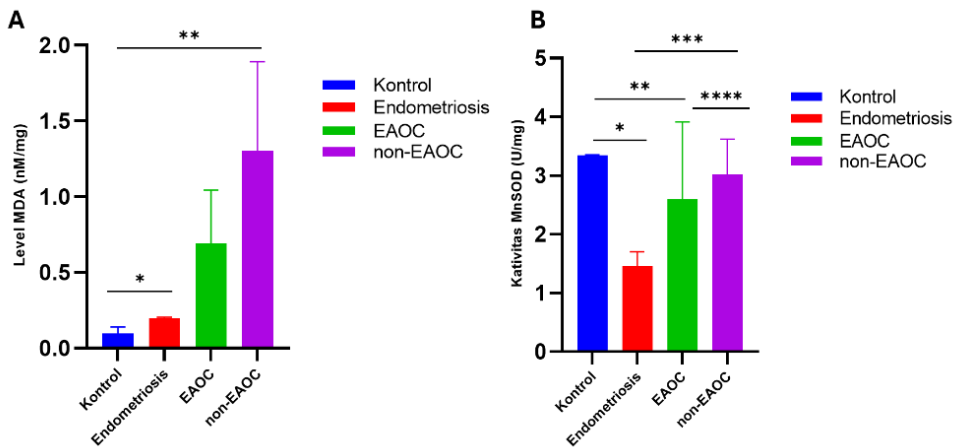
2.1.4 ARID1A

ARID1A merupakan protein supresor tumor. Beberapa penelitian membuktikan bahwa inaktivasi protein ARID1A karena terjadinya mutasi pada gen ARID1A yang banyak berkaitan dengan berbagai jenis kanker. ARID1A juga berperan dalam jalur persinyalan PI3K/Akt, dan dengan p53 ((Huang et al., 2014; Wu and Roberts, 2013).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Winarto et al. (2017) terbukti adanya ekspresi gen ARID1A lebih rendah pada endometriosis dan *endometriosis associated ovarian cancer* (EAOC) pada level protein maupun level mRNA. Jaringan kanker ovarium non-endometriosis (non-EAOC) kadar protein ARID1A jauh lebih rendah dibandingkan dengan jaringan kontrol (Gambar 2.7).



Gambar 2.7 Ekspresi gen supresor tumor ARID1A pada level mRNA dan protein pada jaringan endometriosis, kanker ovarium berkaitan dengan endometriosis (EAOC: endometriosis associated ovarian cancer) dan jaringan kanker non-EAOC. Ekspresi gen ARID1A dibandingkan dengan jaringan endometrium normal (kontrol)(Winarto et al., 2017).



Gambar 2.8 Level MDA dan aktivitas MnSOD pada jaringan kanker EAOc dan non-EAOc dibandingkan dengan jaringan endometriosis dan jaringan endometrium normal (Winarto et al., 2017).

Diduga rendahnya ekspresi gen supresor tumor ARID1A berkaitan dengan tingginya oksidatif stress yang terjadi pada jaringan kanker. Terlihat adanya aktivitas MnSOD yang meningkat pada jaringan kanker. Level MDA juga pada jaringan kanker lebih tinggi dibandingkan endometriosis (Gambar 2.8), meskipun pada jaringan normal/sehat, aktivitas MnSOD tinggi pada pengamatan yang dilakukan.

2.2 infeksi Virus Penyebab Kanker

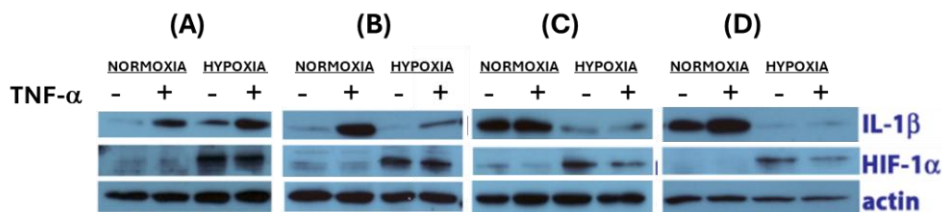
Meskipun ada banyak faktor yang dapat memicu perkembangan kanker, termasuk faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup, sejumlah kanker juga disebabkan oleh infeksi patogen, seperti virus, bakteri, dan parasit. Kanker yang disebabkan oleh patogen ini mencakup sekitar 15-20% dari seluruh kasus kanker di seluruh dunia.

Virus adalah patogen utama yang berkontribusi terhadap kanker. Beberapa virus diketahui memiliki kemampuan onkogenik, dan dapat menyebabkan perubahan genetik pada sel inang yang mengarah pada kanker. Contoh yang paling dikenal adalah Human Papillomavirus (HPV) yang dapat menyebabkan kanker serviks, kanker anus, dan kanker orofaringeal. Virus lain yang terkait dengan kanker termasuk Epstein-Barr Virus (EBV), yang dapat menyebabkan limfoma Burkitt dan kanker nasofaring, serta Hepatitis B dan C yang berhubungan dengan kanker hati.

Human Papillomavirus (HPV) adalah virus yang umumnya menyerang kulit dan membran mukosa manusia. Sampai saat ini terdapat lebih dari 200 tipe HPV dan beberapa tipe dapat menyebabkan kanker, terutama kanker serviks. Virus ini menyebar melalui kontak kulit ke kulit, termasuk kontak seksual. HPV dapat menyebabkan perubahan seluler yang akhirnya mengarah pada perkembangan kanker jika sistem imun tubuh tidak mampu mengendalikan infeksi (Burd, 2003).

HPV dapat menyebabkan inflamasi kronis yang pada akhirnya dapat memicu transformasi onkogenik sel epitel serviks, mendukung perkembangan kanker. Pembelahan sel tidak terkontrol pada jaringan kanker dapat menyebabkan terjadinya hipoksia, yaitu sel-sel tumor di lingkungan yang kekurangan oksigen. Kondisi hipoksia ini akan mengaktifkan jalur sinyal tertentu seperti HIF-1 α , NF- κ B, dan STAT yang tidak hanya mendukung kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor tetapi juga mengubah respons inflamasi untuk keuntungan tumor (Castillo-Rodríguez et al., 2022). HIF-1 α yang teraktifasi selanjutnya akan menyebabkan teraktifasinya makrofag yang terasosiasi dengan kanker (Tumor associated macrophage/TAM). TAM akan memproduksi molekul IL-1 β . Diketahui pada kanker terjadi peningkatan IL-1 β (Litmanovich et al., 2018).

HPV sendiri memiliki berbagai gen yang berperan penting dalam perkembangan kanker seperti onkogen E6 dan E7. Dari hasil penelitian dengan menggunakan sel keratinosit yang diimmortalisasi dan mengekspresikan E6 atau E7 dari HPV terlihat bahwa TNF alfa dapat menunjang onkogen E6 dalam menginduksi peningkatan ekspresi IL-1 β (Gambar 2.9).



Gambar 2.9 Ekspresi IL-1 β dari sel keratinosit yang diimmortalisasi dengan E6 (A & B) dan E7 (C & D) HPV16, yang telah diperlakukan dengan TNF- α dan dikulturkan dalam kondisi normoksia dan hipoksia selama 24 (A dan C) dan 48 jam (B & D).

Hal ini menunjukkan adanya peranan TNF- α yang berperan dalam kondisi inflamasi kronik, menunjang peranan onkogen E6 dari HPV untuk meningkatkan ekspresi IL-1 β baik dalam kondisi normoksia maupun hipoksia.

2.3 Sel Sebagai Model In Vitro dalam Studi Senyawa Bioaktif Antikanker

Indonesia, dengan kekayaan keanekaragaman hayati yang melimpah, menjadi sumber potensial untuk mencari senyawa bioaktif dari tumbuhan yang berperan sebagai antikanker. Upaya penelitian yang intensif dilakukan oleh para ilmuwan untuk mengidentifikasi dan mengisolasi senyawa-senyawa tersebut dari berbagai spesies tumbuhan endemik. Beberapa senyawa bioaktif yang berasal tanaman telah menunjukkan peranannya sebagai antikanker seperti mangostin, s-rugulacton. Dengan upaya yang terus menerus dan kolaborasi antar lembaga penelitian, diharapkan senyawa bioaktif dari tumbuhan Indonesia dapat menjadi dasar pengembangan obat antikanker yang aman dan efektif di masa depan.

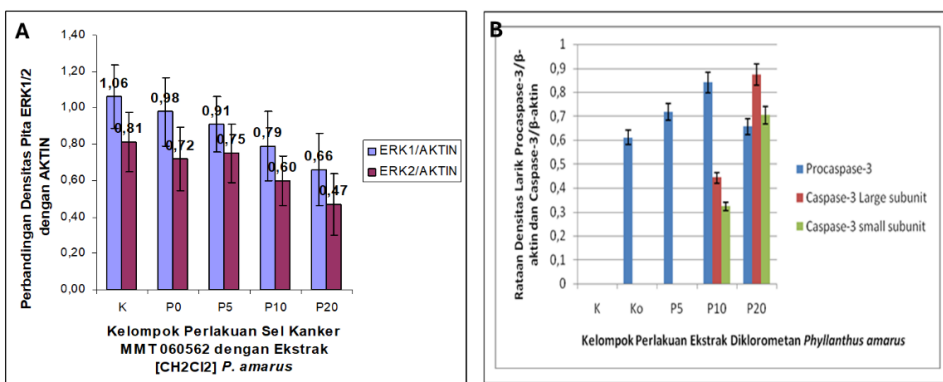
2.3.1 Ekstrak *Phyllanthus niruri*

Phyllanthus amarus Schum. et Thonn. merupakan tanaman herbal yang tersebar banyak di dunia termasuk Indonesia. *Phyllanthus amarus* merupakan salah satu jenis herbal yang diketahui mengandung senyawa-senyawa bioaktif yang memiliki efek antikanker (Kumar & Kuttan, 2004; Sureban, et al., 2006). Dalam beberapa penelitian di SITH, dilakukan penelitian efek ekstrak *P. amarus* terhadap sel kanker secara in vitro dan in vivo.

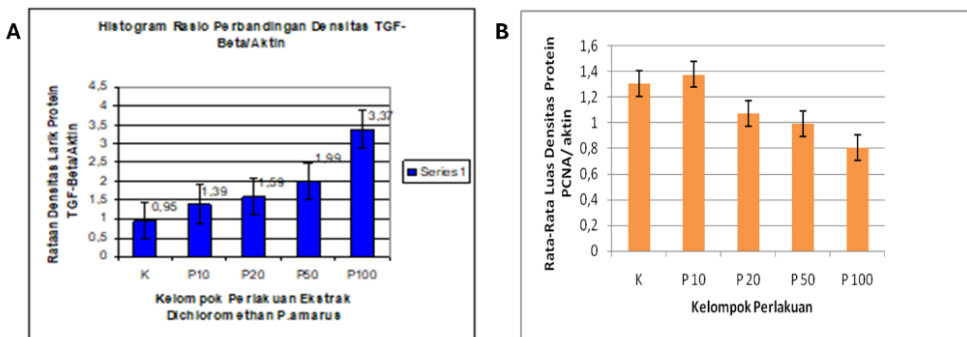
Sel kanker mammae mencit MMT060562 diberi perlakuan dengan ekstrak *P. amarus* [CH₂CL₂] dengan konsentrasi 0 (P₀), 0,55 μ g/mL (P₅), 1,1 μ g/mL (P₁₀) dan 2,2 μ g/mL (P₂₀) selama 72 jam, dan kemudian diamati ekspresi ERK1/2 dan kaspase 3-nya. Dari hasil pengamatan, terjadi penurunan ekspresi ERK 1/2, sementara itu prokaspase 3 terurai menjadi kaspase p20 dan kaspase p10, yang menandakan terjadinya apoptosis jalur intrinsik atau intrinsik dan penurunan aktivitas proliferasi sel dengan menurunnya ERK1/2 (Gambar 2.10).

Data hasil penelitian secara in vitro didukung juga dengan data hasil pengujian efek ekstrak *P. amarus* telah dilanjutkan secara in vivo pada mencit

C3H, yang diimplantasi dengan jaringan kanker. Hasil Dari hasil *western blotting*, dapat diamati adanya peningkatan rataan rasio densitas TGF- β /aktin dan penurunan PCNA, sebagai marker proliferasi pada jaringan kanker mammae mencit C3H akibat perlakuan dengan ekstrak *P.amarus* (Gambar 2.11). Peningkatan ekspresi TGF- β ini diduga terjadi akibat senyawa bioaktif flavonoid dan terpenoid yang terkandung dalam ekstrak *P.amarus*. Peningkatan ekspresi TGF- β diduga terjadi melalui penghambatan rPTK/MAPK/AP-1. Peningkatan TGF- β dan penurunan PCNA akibat ekstrak *P. niruri* ini diduga berkaitan dengan kematian sel pada jaringan kanker mencit tersebut.



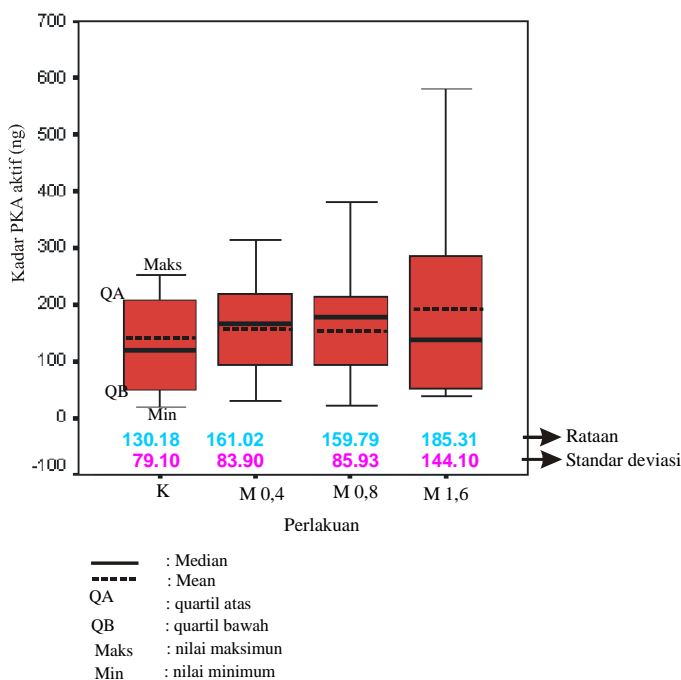
Gambar 2.10 Western blot dari sel MMT060562 yang diberi ekstrak diklorometan *P. amarus* selama 72 jam terhadap ERK1/2 (A) dan caspase-3 (B) (Gumilang, 2007; Warjoto, 2007).



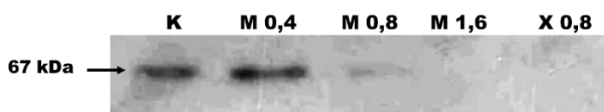
Gambar 2.11 Histogram dari hasil kuantifikasi Western blot dari protein TGF- β dan PCNA dari jaringan kanker mencit C3H yang diberi ekstrak diklorometan *P. amarus* (Puspita, 2019; Septiani, 2019).

2.3.2 Mangostin

α -Mangostin, senyawa bioaktif utama dari kulit manggis (*Garcinia mangostana*), terhadap kanker. α -Mangostin telah menunjukkan berbagai aktivitas antikanker melalui beberapa mekanisme, termasuk induksi apoptosis, penghambatan proliferasi sel kanker, penghambatan metastasis, dan efek antiangiogenesis. Dalam eksperimen yang dilakukan, telah terbukti α -Mangostin telah mampu meningkatkan kadar protein kinase A (Gambar 2.12). Peningkatan PKA mampu menghambat jalur persinyalan MAPK yang selanjutnya dapat menghambat ekspresi reseptor estrogen (Gambar 2.13).



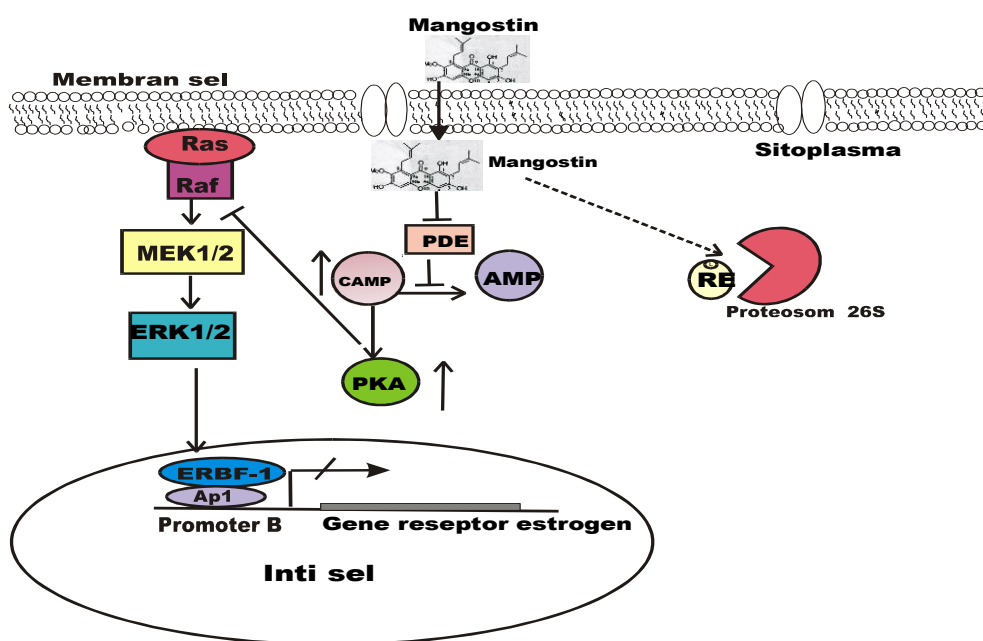
Gambar 2.12 Diagram boxplot kadar PKA aktif pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan mangostin. K: sel MCF-7 pada kelompok kontrol; M0,4: sel MCF-7 yang diberi mangostin 0,4 $\mu\text{g/ml}$; M0,8: sel MCF-7 yang diberi mangostin 0,8 $\mu\text{g/ml}$; M1,6: sel MCF-7 yang diberi mangostin 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (Tan and Sophianie, 2011).



Gambar 2.13 Autoradiogram ekspresi ER pada sel MCF-7 yang diberi mangostin dengan konsentrasi 0,4 $\mu\text{g/ml}$ (M0,4) dan 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (M1,6). Dibandingkan dengan sel MCF-7 yang diberi xanton 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (X0,8); dan kontrol (K)(Tan and Sophianie, 2011).

Terbukti adanya pengaruh mangostin terhadap protein Kinase A dan salah satu efeknya adalah terhadap ekspresi gen reseptor estrogen seperti yang diilustrasikan pada Gambar 2.14 (Tan and Sophianie, 2011).

Dengan adanya potensi mangostin dalam menurunkan aktivitas pembelahan sel pada sel MCF-7, telah dilakukan enkapsulasi mangostin dengan kitosan. Untuk meningkatkan kemungkinan sampainya ke sel target nanopartikel mangostin yang dienkapsulasi dengan kitosan ini, kitosan telah dikonjugasikan dengan asam folat. Asam folat ini merupakan molekul yang akan berikatan dengan reseptor asam folat yang banyak ditemukan pada sel kanker payudara.



Gambar 2.14 Hipotesis efek mangostin terhadap peningkatan protein kinase A pada sel MCF-7. Peningkatan aktivitas PKA dapat menghambat jalur persinyalan MAPK, khususnya MEK1/2 dan ERK1/2. Hal ini berakibat penurunan ekspresi ER (Tan and Sophianie, 2011).

Hasil karakterisasi fisik dari nanopartikel mangostin yang dienkapsulasi dengan kitosan yang terkonjugasi dengan asam folat dan Bovine serum albumin (BSA) dapat dilihat pada Tabel 2.1.

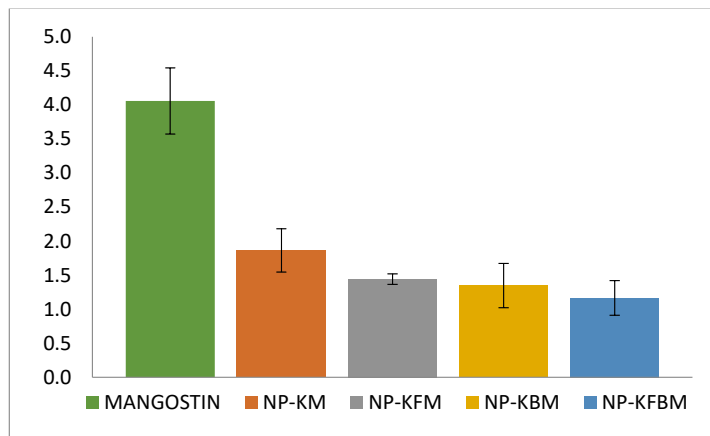
Nanopartikel yang terbentuk memiliki bulat dan berukuran antara 154,1 nm hingga 299,3 nm dan potensi zeta antara 11 mV hingga 25 mV. Efisiensi enkapsulasi nanopartikel bervariasi antara 69,00% hingga 73,34%, dengan NP-KFM menunjukkan efisiensi tertinggi. Studi pelepasan obat mengungkapkan

bahwa α -Mangostin lebih mudah dilepaskan pada pH 4.8 dibandingkan pH 7.4. Kondisi ini menguntungkan bagi pelepasan senyawa di daerah jaringan kanker, karena lingkungan jaringan kanker pada umumnya berada dalam kondisi lingkungan asam (Kamilatussaniah, 2020).

Tabel 2.1 Physical Nanoparticle Characterization using PSA (Kamilatussaniah, 2020)

Sampel	Ukuran (nm)	PDI	Zeta potensial (MV)
NP-K	220,7	0,053	17,2
NP-KM	154,1	0,433	25,0
NP-KFM	227,7	0,343	19,9
NP-KBM	207,3	0,663	14,0
NP-KFBM	299,3	0,657	11,0

Sitotoksisitas nanopartikel diuji terhadap sel kanker payudara MCF-7 menggunakan uji MTT. Nanopartikel kitosan yang mengandung α -Mangostin yang terkonjugasi dengan FA dan BSA (NP-KFBM) menunjukkan sitotoksisitas tertinggi dengan nilai IC50 sebesar $0,915 \pm 0,079 \mu\text{g/ml}$, dibandingkan dengan $4,107 \pm 0,145 \mu\text{g/ml}$ untuk α -Mangostin yang tidak terenkapsulasi. Peningkatan sitotoksisitas yang signifikan menunjukkan efektivitas strategi *dual-targeting* menggunakan konjugat FA dan BSA agar mangostin sampai di sel target (Gambar 2.15) (Kamilatussaniah, 2020).



Gambar 2.15 IC50 dari berbagai varian nanopartikel pada sel MCF-7 (Kamilatussaniah, 2020).

2.3.3 Propolis

Propolis adalah lem lebah yang diproduksi oleh lebah dari getah pohon yang dicampur dengan saliva lebah. Pemanfaatan propolis telah digunakan sebagai obat tradisional, bio-kosmetik dan bahan tambahan makanan bagi kesehatan

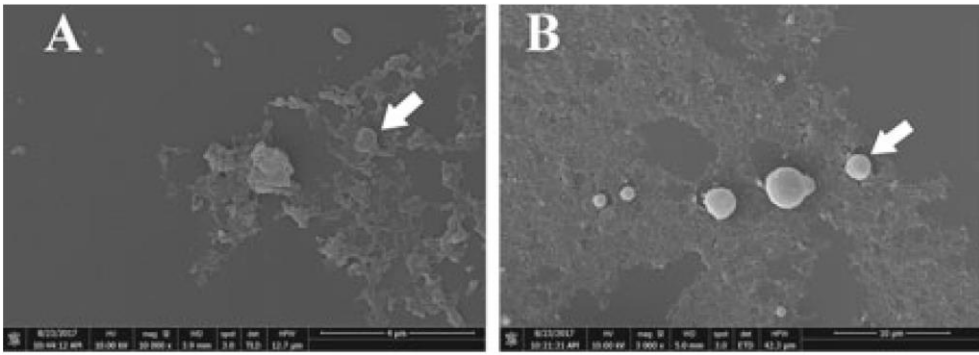
manusia. Propolis dapat diekstraksi, kemudian dapat dimanfaatkan serbuknya untuk dapat diuji aktivitasnya. Senyawa flavonoid merupakan salah satu senyawa bioaktif dalam propolis yang banyak dimanfaatkan dalam berbagai penelitian. Flavonoid dilaporkan dapat bersifat sebagai antibakteri, antiinflamasi, dan antitumor. Selain itu, (Elbaz *et al.*, 2016) menjelaskan bahwa flavonoid dalam propolis berperan sebagai senyawa antikanker karena memiliki beberapa fungsi, antara lain: dapat meningkatkan ekspresi beberapa gen yang berperan dalam anti-angiogenesis, mencegah metastasis, dan menginduksi apoptosis.

Propolis telah diujikan pada lini sel kanker payudara, MCF-7. *Inhibition concentration* atau sitotoksitas dari propolis yang menyebabkan kematian setengah populasi dari sel MCF-7 (IC50) adalah $22.2 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ (Rahayu, 2019). Dalam rangka meningkatkan sitotoksitas propolis, maka dilakukan enkapsulasi propolis dengan nanopartikel kitosan. Selain itu, untuk meningkatkan penyampaian nanopartikel berisi propolis ini, kitosan dikongjugasi dengan asam folat, yang merupakan ligand bagi reseptor asam folat yang ditemukan banyak pada sel kanker payudara. Karakteristik dan morfologi nanopartikel kitosan adalah bulat dan dapat dilihat pada Tabel 2.2 dan Gambar 2.16 (Tan and Rahayu, 2021). Enkapsulasi propolis dengan nanopartikel kitosan dapat meningkatkan sitotoksitas propolis menjadi $11.0 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ (Gambar 2.17). Efisiensi enkapsulasi propolis dalam nanopartikel kitosan berkisar antara $35.1 \pm 2.3\%$ hingga $76.4 \pm 2.4\%$. Propolis juga dapat menyebabkan penurunan ekspresi gen Ki-67 pada sel MCF-7 (Rahayu, 2019).

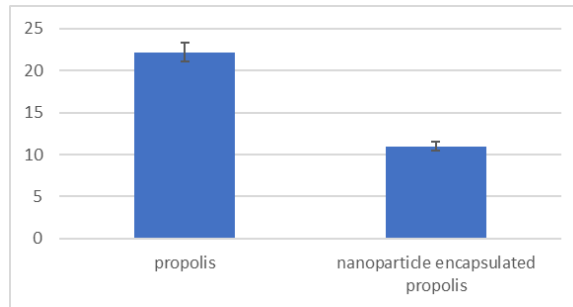
Tabel 2.2 Diameter, distribusi dan zeta potensial dari nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat (Tan and Rahayu, 2021)

Nanoparticle	Diameter nanoparticle (nm)	PDI	Zeta potensial \pm SD (mV)
Nanopartikel Kitosan terkonjugasi asam folat (NPKF)	129 ± 3.4	0.369	30.5 ± 1.04
Nanopartikel Kitosan terkonjugasi asam folat dan mengenkapsulasi propolis (NPKF-P)	153.9 ± 1.3	153.9 ± 1.3	153.9 ± 1.3

Note: PDI= polydispersity Index



Gambar 2.16 Morfologi nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat yang mengenkapsulasi propolis yang diamati dengan SEM. A. nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat; B. nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat mengenkapsulasi propolis (Tan and Rahayu, 2021).

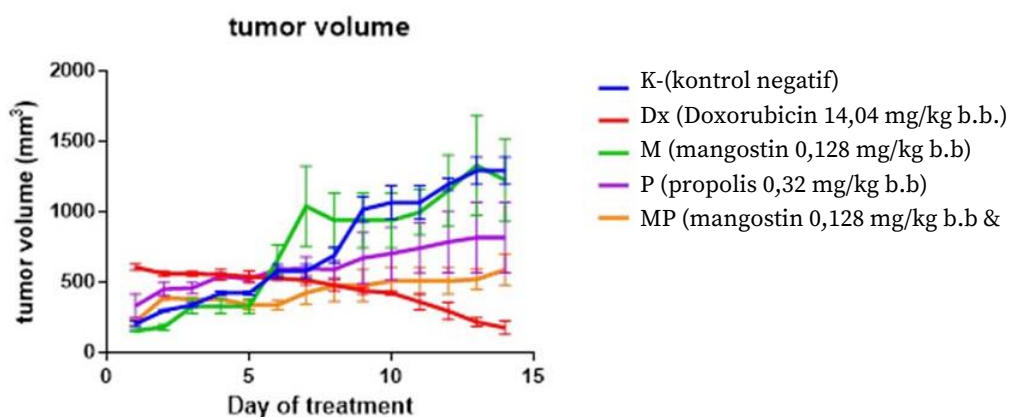


Gambar 2.17 Sitotoksitas propolis dibandingkan dengan propolis yang dienkapsulasi dengan nanopartikel kitosan yang dikonjugasi dengan asam folat (Rahayu, 2019).

2.3.4 Kombinasi Mangostin dan Propolis

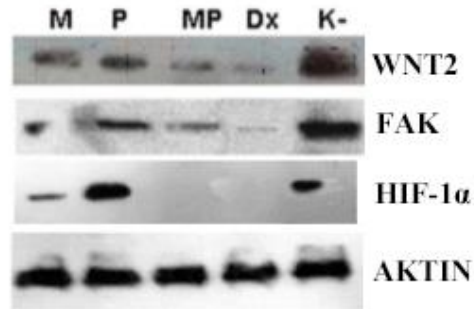
Saat ini, banyak terapi kanker yang berfokus pada pemblokiran jalur sinyal yang penting dalam perkembangan kanker. Sering kali untuk menghambat beberapa jalur sinyal pada perkembangan kanker, diperlukan penghambatan berbagai jalur yang terlibat dalam angiogenesis dan metastasis. Propolis memiliki aktivitas antimikroba, antiinflamasi, dan antitumor, mampu menghambat angiogenesis melalui VEGF (Park et al., 2014) dan diketahui menghambat migrasi sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVEC) (Izuta *et al.*, 2009), serta menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara MCF7 (Syamsudin et al., 2010). α -Mangostin, turunan xanthone dalam kulit manggis, memiliki beberapa aktivitas biologis seperti menginduksi apoptosis pada sel kanker HL60 (Matsumoto et al., 2003). Kombinasi dari kedua produk tersebut diharapkan dapat saling mendukung dan menghambat pertumbuhan kanker.

Hasil penelitian yang melibatkan kombinasi kedua ekstrak ini menunjukkan adanya efek yang lebih optimal dan menurunkan perkembangan kanker. Terlihat pada Gambar 2.18 kombinasi dari kedua produk tersebut (mangostin dan propolis) menghambat pertumbuhan sel-sel kanker, terlihat dari pertumbuhan volume jaringan kanker yang lebih rendah dibandingkan dengan volume jaringan kanker dari mencit kontrol, meskipun pada mencit yang diberi dengan doxorubicin volume jaringan kanker terus menurun dan hampir tidak ada pada hari ke-15.



Gambar 2.18 Pengaruh mangostin yang dikombinasikan dengan propolis pada volume jaringan tumor dari mencit Balb/C (Tan and Hayati, 2017)

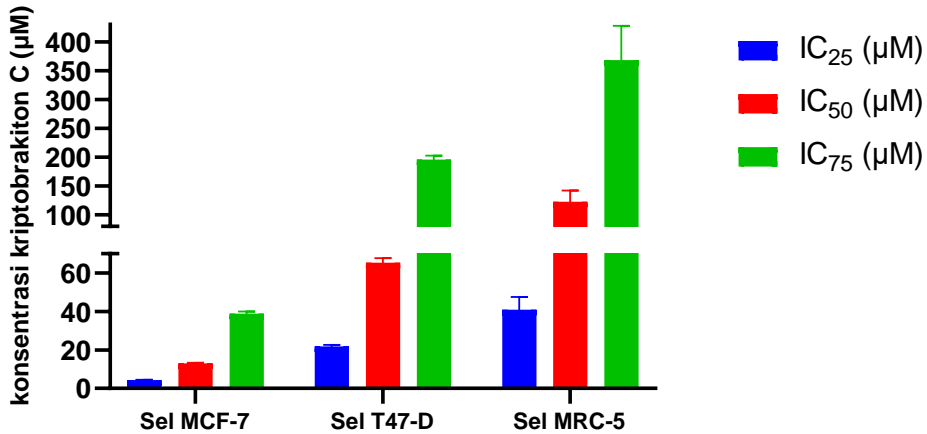
Pemberian propolis (0.32 mg/kg b.b) bersama dengan α -mangostin (0.128 mg/kg bb) dapat memperlambat perkembangan tumor lebih efektif dibandingkan dengan perlakuan propolis tunggal. Kombinasi ekstrak ini mampu menurunkan ekspresi protein Wnt2, FAK, dan HIF1 α (Gambar 2.19) yang berperan dalam proses angiogenesis dan metastasis. Hal ini menunjukkan bahwa propolis dan α -mangostin bekerja secara sinergis dalam menghambat perkembangan kanker. Penurunan ekspresi ini diharapkan berdampak pada penurunan kemampuan metastasis sel-sel kanker yang dimediasi oleh protein-protein tersebut (Tan and Hayati, 2017).



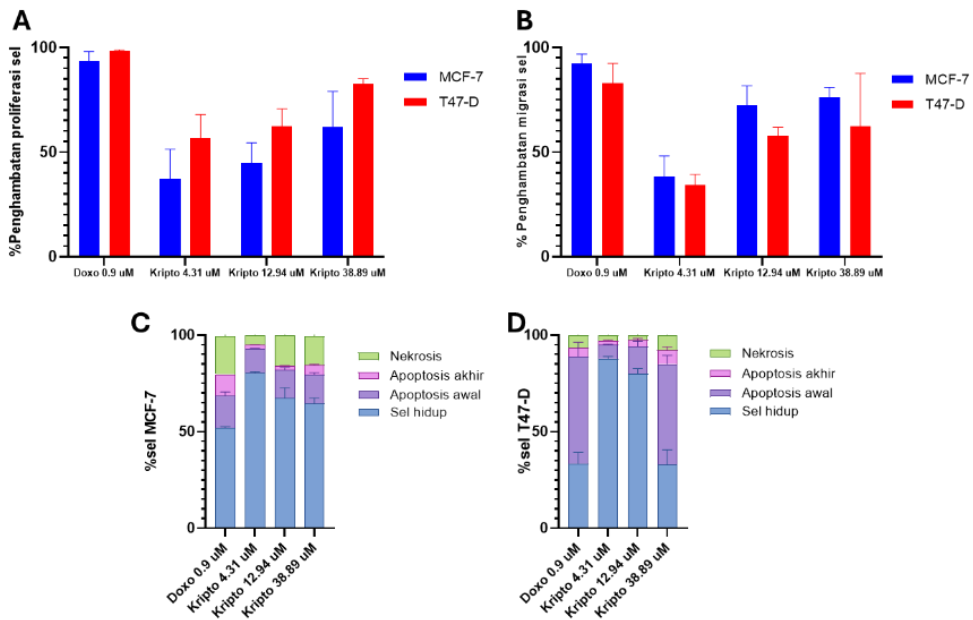
Gambar 2.19 Ekspresi Wnt2, FAK dan HIF-1α pada jaringan tumor dari mencit yang diberi mangostin dan propolis. Mencit Balb/c diberi beberapa perlakuan, yaitu K-: diberi pelarut PBS, sebagai kontrol negatif; Dx: diberi doxorubicin 14,04 mg/kg b.b. sebagai kontrol positif; P: diberi propolis 0,32 mg/kg b.b.; M: diberi perlakuan mangostin 0,128 mg/kg b.b.; MP: diberi kombinasi propolis 0,32 mg/kg b.b dan mangostin 0,128 mg/kg b.b (Tan and Hayati, 2017).

2.3.5 Kriptobrakiton C

Kriptobrakiton C merupakan senyawa bioaktif yang diisolasi dari senyawa ini diduga memiliki potensi sebagai antikanker. Senyawa ini merupakan senyawa bioaktif yang ditemukan oleh Prof. Dr. Lia Dewi Juliawaty dari Kimia-FMIPA ITB pada tanaman *Cryptocarya pulchrinervia* yang tumbuh di Indonesia (Juliawaty et al., 2020). Pengujian sitotoksitas senyawa ini terhadap sel kanker payudara menunjukkan senyawa ini bersifat sitotoksik moderat, dengan IC50 yang berbeda di antara sel MCF-7 ($12.94 \pm 0.32 \mu\text{M}$) dan sel T47-D ($65.33 \pm 2.32 \mu\text{M}$), tetapi tidak bersifat toksik terhadap sel normal MRC-5 ($122.57 \pm 19.84 \mu\text{M}$) (Gambar 2.20). Efek Kriptobrakiton C terhadap proliferasi, apoptosis, dan migrasi telah diamati dengan menggunakan sel lini MCF-7 dan T47D. Uji proliferasi dilakukan menggunakan metode MTT, sedangkan apoptosis dianalisis dengan pewarnaan Annexin V/PI. Uji migrasi dilakukan melalui *scratch assay* pada kedua sel (Gambar 2.21).



Gambar 2.20 Sitotoksitas kriptobrakiton C terhadap sel kanker payudara MCF-7, T47-D dibandingkan dengan sel normal MRC-5 (Ratnasari et al., 2023).



Gambar 2.21 Pengaruh Kriptobrakiton-C pada sel MCF-7 dan T47D terhadap penghambatan proliferasi sel MCF-7 dan T47D (A); penghambatan migrasi sel MCF-7 dan T47D (B); kelulushidupan sel MCF-7 (C); kelulushidupan sel T-47D (D). Terdapat 3 konsentrasi kriptobrakiton C yang digunakan yaitu 4,31 µM (Kripto 4.31 uM); 12,94 µM (Kripto 12.94 uM) dan 38,89 µM (Kripto 38.89 uM), dan dibandingkan dengan doxorubisin 0.9 µM (doxo 0.9uM) sebagai kontrol positif (Ratnasari et al., 2023).

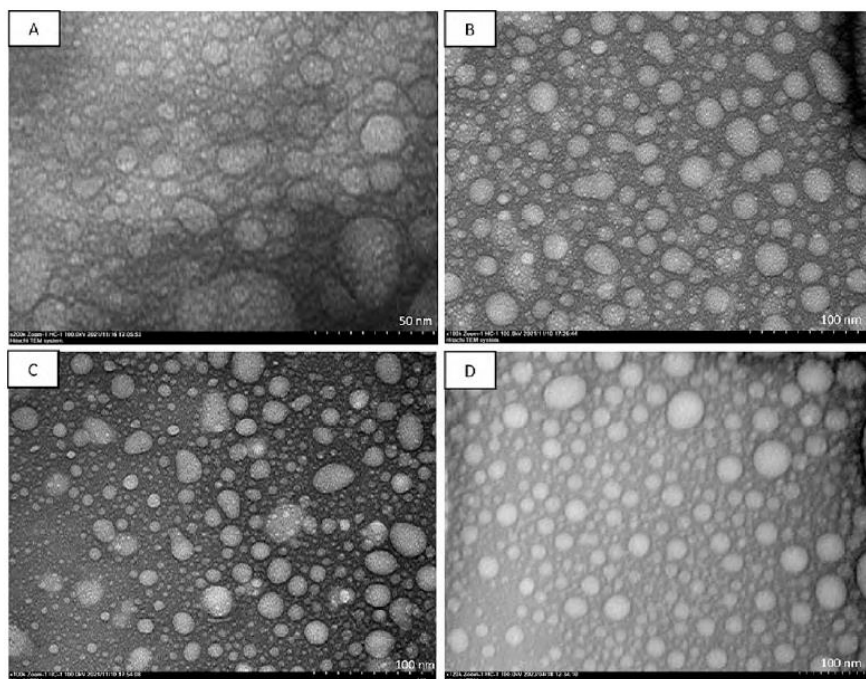
Kriptobrakiton C dengan konsentrasi 38.89 μM memiliki kemampuan yang baik untuk menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker payudara MCF-7 maupun sel T47-D. Jumlah sel yang mengalami apoptosis juga meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi kriptobrakiton C yang diberikan. Hal ini menunjukkan potensi kriptobrakiton C untuk dapat dikembangkan sebagai senyawa penghambat proliferasi dan migrasi sel.

2.4 Sel Sebagai Model In Vitro dalam Studi Senyawa Sintetik Antikanker

Penelitian antikanker dengan menggunakan senyawa sintetik, termasuk microRNA (miRNA) masih merupakan penelitian yang sangat krusial untuk menemukan terapi yang efektif dan spesifik. Terapi dengan menggunakan mikroRNA merupakan salah satu pilihan terapi yang dapat mengarahkan terapi yang lebih spesifik. miRNA adalah molekul RNA kecil yang tidak menyandi protein dan berfungsi dalam regulasi ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi. MiRNA dapat bertindak sebagai onkogen (oncomiR) yang mempromosikan perkembangan tumor atau sebagai penekan tumor (tumor suppressor) yang menghambat pertumbuhan kanker (Fu et al., 2021; Menon et al., 2022). Misalnya, miR-15a dan miR-16 diketahui sebagai penghambat perkembangan kanker yang menghambat gen anti-apoptosis bcl-2, sementara miR-21 adalah oncomiR yang sering terekspresi berlebih pada berbagai jenis kanker (Fu et al., 2021). Terdapat dua pendekatan terapi berbasis miRNA, yaitu dengan menghambat OncomiR atau dengan meningkatkan miRNA penghambat perkembangan kanker yaitu dengan menggunakan mimik miRNA sintetik (Menon et al., 2022). Terapi dengan menggunakan miRNA sintetik, menawarkan pengendalian kanker yang lebih baik dibandingkan dengan pendekatan terapi tradisional. Terapi miRNA memungkinkan manipulasi yang tepat terhadap jalur molekuler yang terlibat dalam karsinogenesis, memberikan peluang untuk pengembangan terapi yang lebih spesifik dan efektif (Fu et al., 2021; Menon et al., 2022).

Penggunaan miRNA untuk terapi memerlukan adanya suatu nanopartikel yang baik yang dapat menghantarkan miRNA ke sel target, tanpa terdegradasi dalam proses menuju ke sel target. Nanopartikel yang digunakan sebagai *carrier* suatu senyawa sering kali juga bersifat toksik untuk sel sehat. Oleh karena itu nanopartikel *carrier* yang tepat perlu digunakan untuk

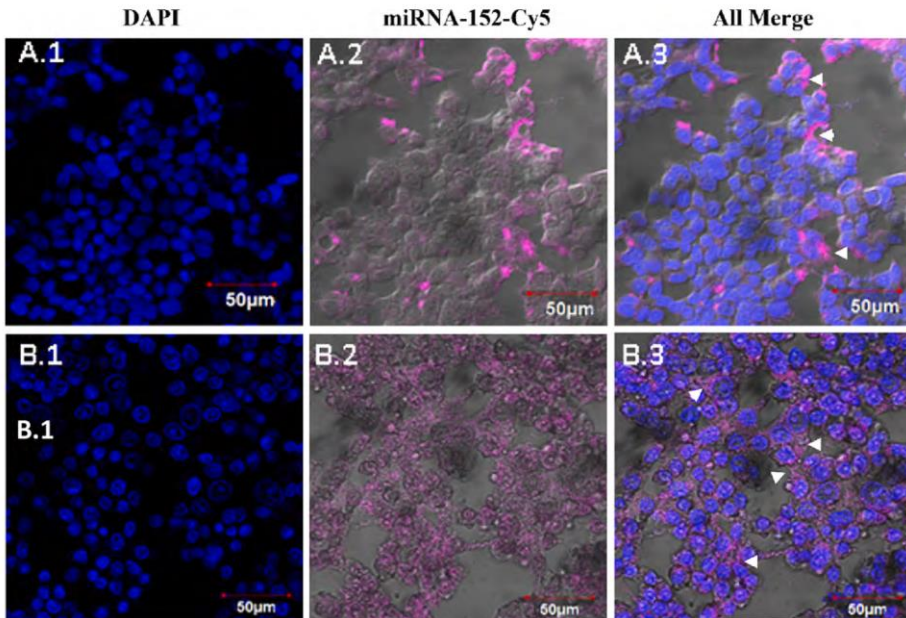
menghantarkan *cargo* yang akan menuju sel target. Jinten hitam merupakan salah satu opsi untuk membuat *carrier* tersebut. Ekstrak jinten hitam telah berhasil diisolasi dan membentuk nanopartikel bulat seperti pada Gambar 2.22.



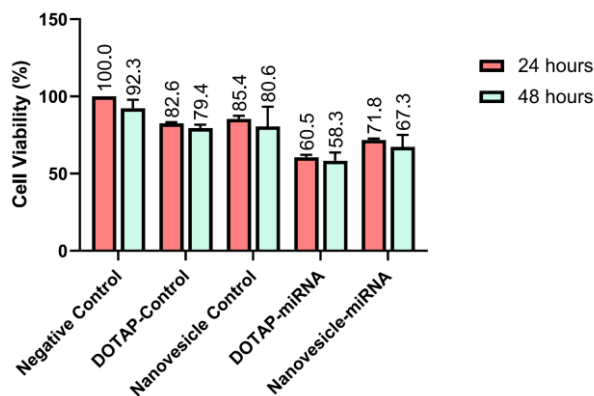
Gambar 2.22 Pengamatan TEM terhadap DOTAP (A) dan nanovesikel yang diisolasi dari jinten hitam dengan konsentrasi 75 mg/mL (B); 100 mg/mL(C); nanovesikel jinten 100 mg/mL yang mengandung miR-152 (D) (Rahayu et al., 2024) .

Viabilitas sel MCF-7 yang diberi nanovesikel jinten hitam dengan berbagai konsentrasi nanovesikel sampai konsentrasi 12 mg/mL dapat dipertahankan di atas 80%. Hal ini menunjukkan bahwa nanovesikel yang berasal dari jinten hitam tidak toksik. Nanovesikel jinten hitam juga dapat mengenkapsulasi miR152 dengan baik dan dapat diinternalisasi dengan baik oleh sel MCF-7 (Gambar 2.23). Viabilitas sel MCF-7 yang telah diberi miR152 yang telah dienkapsulasi dengan nanopartikel jinten hitam menurun menjadi sebesar 71% pada 24 jam dan 67% pada 48 jam. Demikian pula, perlakuan dengan DOTAP yang memuat miR152 mengakibatkan penurunan viabilitas sel MCF-7 sebesar 60,5% pada 24 jam dan 58,3% pada 48 jam. Temuan ini menunjukkan bahwa nanovesikel yang berasal dari jinten hitam dapat secara

efektif memfasilitasi transfeksi miRNA, serupa dengan DOTAP (Gambar 2.24) (Rahayu *et al.*, 2024).



Gambar 2.23 Internalisasi nanovesikel jantan hitam yang dienkapsulasi miRNA-152 dibandingkan terhadap DOTAP oleh sel MCF-7. (A) miRNA-152-DOTAP; (B) miRNA 152-nanovesikel. A1-B1 = pewarnaan DAPI (nukleus); A2-B2 = miRNA-152-Cy5; A3-B3 = gabungan DAPI dan miRNA-152-Cy5. Panah: miR-152 berlabel Cy5 (Rahayu *et al.*, 2024).



Gambar 2.24 Viabilitas Sel MCF-7 setelah perlakuan selama 24 jam dan 48 jam dengan nanovesikel jantan hitam yang dimuat miR-152 dibandingkan terhadap DOTAP yang memuat miR-152 (Rahayu *et al.*, 2024).

3. PEMANFAATAN SEL SEBAGAI PABRIK PRODUK BIOLOGIS

Pemanfaatan sel mamalia sebagai pabrik produk biologis merupakan pendekatan inovatif yang memanfaatkan kemampuan sel hidup untuk memproduksi berbagai produk biologis yang penting dalam bidang kedokteran, bioteknologi, dan farmasi. Teknologi ini memanfaatkan sistem seluler untuk memproduksi protein, vaksin, antibodi, enzim, dan molekul terapeutik lainnya secara efisien dan terkontrol.

Sel digunakan untuk produksi vaksin dan antibodi monoklonal. Sel-sel ini dapat direkayasa secara genetik untuk memproduksi antigen spesifik yang digunakan dalam vaksin atau untuk menghasilkan antibodi yang dapat mengenali dan menetralkan patogen tertentu. Teknologi ini telah menghasilkan vaksin yang sangat efektif dan antibodi monoklonal yang digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk kanker dan penyakit autoimun. Pemanfaatan sel sebagai pabrik biologis menawarkan berbagai keuntungan, termasuk produksi yang lebih cepat dan lebih efisien, serta kemampuan untuk menghasilkan produk yang sulit atau tidak mungkin dibuat secara sintesis. Namun, teknologi ini juga menghadapi tantangan, seperti biaya produksi yang tinggi, kebutuhan akan kondisi kultur yang sangat spesifik, dan risiko kontaminasi.

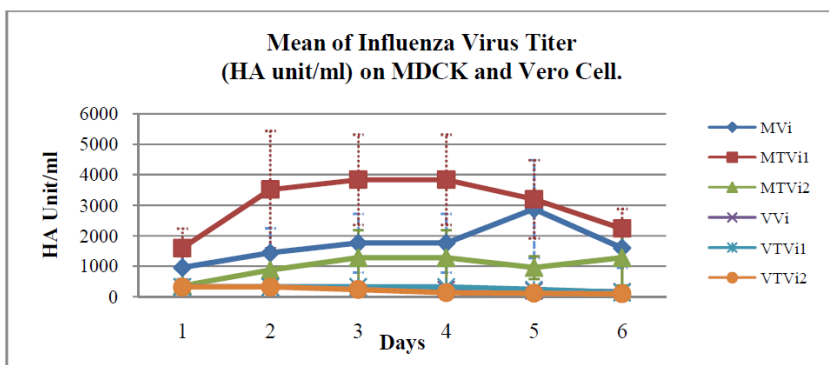
Produk-produk yang dihasilkan tersebut selanjutnya harus diuji pada tingkatan yang lebih tinggi seperti pada penelitian preklinik dalam pengembangan vaksin baru. Sel-sel ini diuji pada hewan model untuk mengevaluasi kemampuan produk tersebut dalam menginduksi respons imun yang diinginkan dan memastikan bahwa produk tersebut aman dan efektif sebelum diujikan pada manusia. Pengujian pada hewan model ini diperlukan, karena sistem kekebalan tubuh manusia adalah sistem yang kompleks. Sistem kekebalan tubuh ini bertanggung jawab untuk melindungi tubuh dari patogen berbahaya. Setiap komponen dalam sistem kekebalan tubuh, mulai dari sel-sel imun hingga molekul-molekul sinyal, bekerja secara sinergis untuk menjaga kesehatan tubuh. Sel T, yang terdiri dari Sel T Helper (CD4+) dan Sel T Sitotoksik (CD8+), berfungsi mengkoordinasikan respons imun dan menyerang serta menghancurkan sel-sel yang terinfeksi. Sel B bertanggung jawab untuk produksi antibodi yang menetralkan patogen,

sementara makrofag dan sel penyaji antigen (APC) lainnya melakukan fagositosis dan berfungsi sebagai menyajikan antigen yang dapat mengaktifkan sel T. Melalui penelitian preklinik ini, para peneliti dapat menilai efektivitas dan keamanan terapi baru sebelum diterapkan pada manusia, membantu dalam memvalidasi produk kandidat obat dan vaksin yang lebih efektif.

3.1 Pengembangan Lingkungan Kultur Sel untuk Produk Biologis

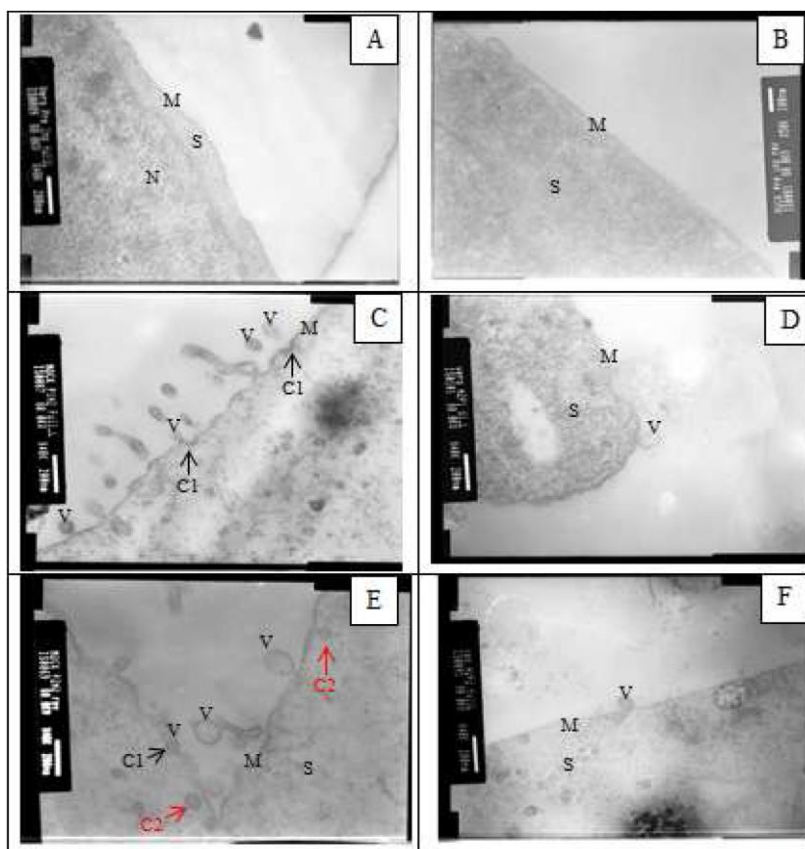
3.1.1 Modifikasi lingkungan untuk internalisasi virus

Virus influenza H1N1 yang digunakan sebagai vaksin, sering kali diproduksi di dalam telur yang berembrio. Terdapat beberapa kendala dalam penggunaan telur berembrio ini, seperti perubahan antigenik dan perubahan struktur molekul hemagglutinin. Permasalahan lain juga adalah dalam produksi telur berkualitas tinggi yang harus tersedia di sepanjang tahun. Oleh karena itu produksi virus dengan menggunakan kultur sel, menjadi solusi yang dapat mengatasi hal ini. Pemanfaatan sel sebagai pabrik suatu kandidat vaksin harus memenuhi persyaratan WHO dan virus dapat masuk ke dalam sel tersebut. Virus influenza H1N1 dapat dengan mudah diperbanyak di dalam sel yang memiliki banyak reseptor protein SA ($\alpha 2,6$) Gal seperti sel MDCK (Govorkova et al., 1996).



Gambar 3.1 Titer virus Influenza pada sel MDCK dan vero (HA Unit/mL). Sel yang diinokulasi dengan virus influenza dan ditumbuhkan dengan medium basal (Sel MDCK: MVi & Vero: VVi); Sel MDCK (MTVi1) & Vero (VTVi1) yang diinokulasi dengan virus influenza dan ditumbuhkan dengan medium basal yang mengandung tripsin 0,5 µg/ml; Sel MDCK (MTVi2) & Vero (VTVi2) yang dibilas dengan tripsin 0,5 µg/ml sebelum inokulasi virus dan ditumbuhkan dengan medium basal yang mengandung tripsin 0,5 µg/ml (Zuhairi *et al.*, 2012).

Modifikasi pada proses pengkulturan dapat dilakukan dengan memberikan tripsin pada virus tersebut. Trypsin, sebagai protease, memfasilitasi peningkatan infektivitas virus dengan memecah hemagglutinin (HA) menjadi dua subunit, HA1 dan HA2, sehingga mempermudah virus untuk masuk ke suatu sel. Pada penelitian Zuhairi *et al.* (2012), telah terbukti perlakuan tripsin dapat meningkatkan efisiensi internalisasi virus influenza pada sel MDCK, tetapi tidak pada sel vero (Gambar 3.1). Hal ini disebabkan karena kurangnya reseptor SA ($\alpha 2,6$) Gal yang terdapat pada sel vero. Pada Gambar 3.2 terlihat adanya aktivitas membran sel yang menginternalisasi virus pada sel MDCK (Gambar 3.2).



Gambar 3.2 Pengamatan Mikroskop Elektron Transmisi (TEM) pada sel MDCK (A) dan sel vero (B) sebelum inokulasi virus; 48 jam setelah inokulasi virus pada sel MDCK (C) dan sel vero (D) ditumbuhkan dengan medium basal; dan Sel MDCK (E) & Vero (F) yang diinokulasi dengan virus influenza dan ditumbuhkan dengan medium basal yang mengandung tripsin 0,5 µg/ml. M: Membran sel, N: Nukleus, S: Sitoplasma, C1: Pit berlapis klatriin, C2: Vesikel berlapis klatriin. Skala: 200 nm. (Zuhairi *et al.*, 2012)

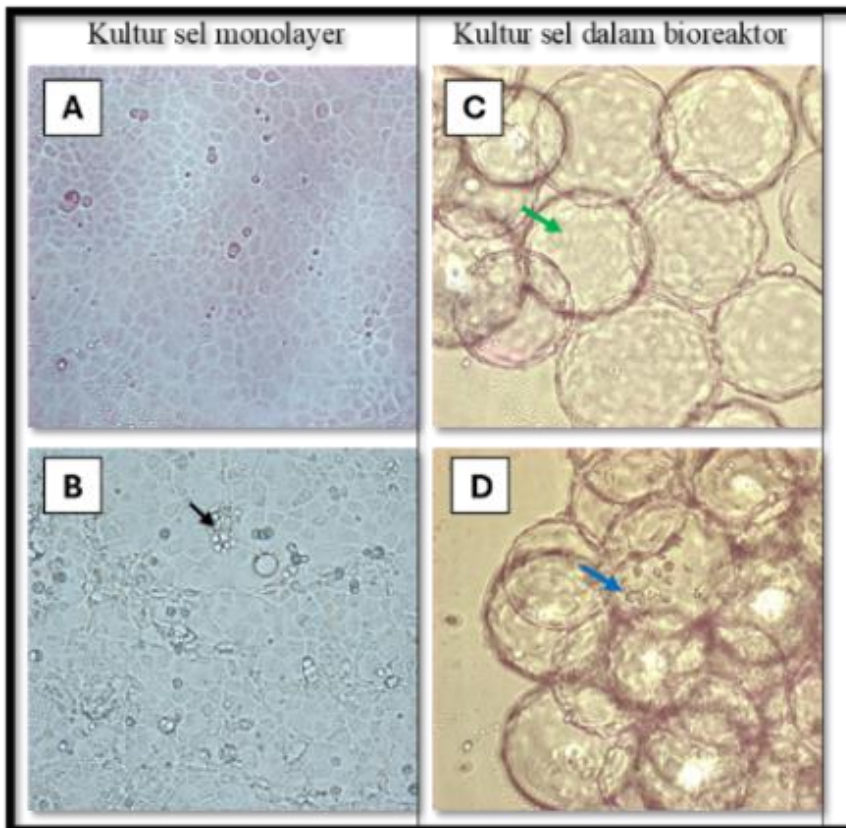
3.1.2 Modifikasi Substrat Kultur

Kultur sel konvensional dari sel yang bersifat adherent menghadapi banyak kendala dalam meningkatkan produk biologis. Menggunakan *microcarrier* dalam kultur sel memberikan berbagai manfaat signifikan, terutama dalam skala besar dan produksi industri. *Microcarrier* memungkinkan sel-sel yang biasanya adherent, seperti sel MRC-5, sel RK-13, sel VERO, dapat tumbuh dalam lingkungan suspensi. Hal ini meningkatkan efisiensi karena lebih banyak sel dapat tumbuh dalam volume bioreaktor yang lebih kecil dibandingkan dengan metode kultur tradisional yang membutuhkan permukaan datar yang luas (Tabel 3.1). Selain itu, penggunaan *microcarrier* meningkatkan homogenitas kultur, memastikan distribusi nutrisi dan oksigen yang lebih merata, yang esensial untuk pertumbuhan sel yang optimal dan konsisten. Metode ini juga mendukung produksi virus yang lebih efisien, karena infeksi virus pada sel yang tumbuh di *microcarrier* sering kali menghasilkan titer virus yang lebih tinggi. Secara keseluruhan, teknologi *microcarrier* memfasilitasi produksi biomolekul dan vaksin dalam jumlah besar dengan biaya yang lebih rendah dan efisiensi yang lebih tinggi (Al-Sabah *et al.*, 2018).

Salah satu produk vaksin yang perlu ditingkatkan produksinya adalah vaksin virus Rubella teratenuasi. Sel yang dapat digunakan untuk produksi virus Rubella teratenuasi adalah sel RK-13. Untuk menunjang peningkatan produksi virus Rubella teratenuasi, sel RK-13 telah dikultur dengan menggunakan *microcarrier* seperti dapat dilihat pada Gambar 3.3 (Velaneta, 2017). Akibat dari pengkulturan sel dengan menggunakan *microcarrier* dalam bioreaktor tersebut memungkinkan terjadinya peningkatan produksi virus Rubella teratenuasi 2 kali lipat dari sel yang dikultur dengan cara konvensional (Tabel 3.1).

Tabel 3.1 Peningkatan produksi virus Rubella teratenuasi (Velaneta, 2017)

Perlakuan	Jumlah virus (CCID ₅₀ /mL)
Kultur sel monolayer	10 ⁹
Kultur suspensi sel dalam bioreaktor	2 x10 ⁹



Gambar 3.3 Sel RK-13 yang dikultur membentuk monolayer dan dengan *microcarrier* dalam *bioreactor*. Sel sebelum inokulasi virus (A,D). Sel pada hari ke-3 sesudah terinfeksi virus (B,E). Pengamatan dilakukan pada perbesaran objektif 20x. Panah hijau: sel tumbuh sempurna pada substrat dan *microcarrier* telah dipenuhi oleh sel RK-13; panah biru : sel membulat dan akan lepas dari permukaan *microcarrier*; panah hitam : efek sitopatik virus rubella teratenuasi pada sel RK-13 monolayer (Velaneta, 2017).

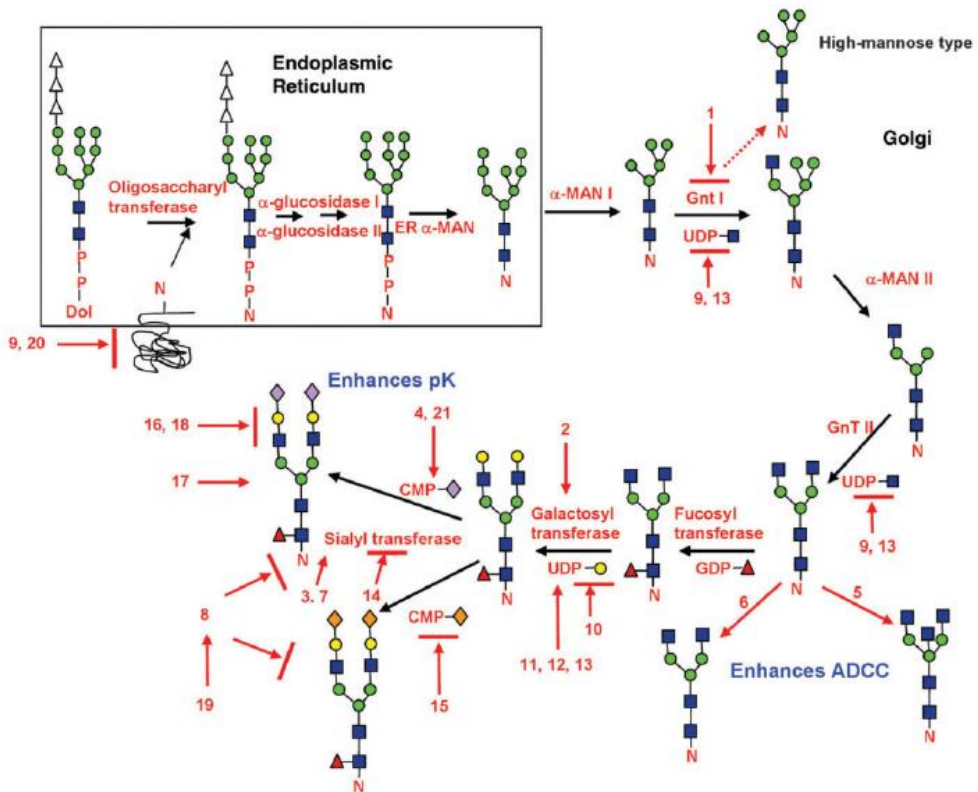
3.1.3 Modifikasi Kondisi Fisik dan Kimiawi pada Kultur Sel

Perubahan lingkungan fisik dan kimia dalam kultur sel sangat memengaruhi produksi produk biologis. Lingkungan fisik mencakup faktor-faktor seperti suhu, pH, dan tekanan oksigen. Suhu yang tepat diperlukan untuk menjaga aktivitas enzim dan stabilitas protein dalam sel. pH yang stabil sangat penting untuk menjaga fungsi seluler dan metabolisme. Tekanan oksigen yang cukup memastikan respirasi sel berjalan optimal, tetapi kelebihan oksigen dapat menyebabkan stres oksidatif (Mehmood, 2018).

Lingkungan kimia melibatkan komposisi medium kultur, termasuk nutrisi, faktor pertumbuhan, dan komponen lainnya seperti serum atau

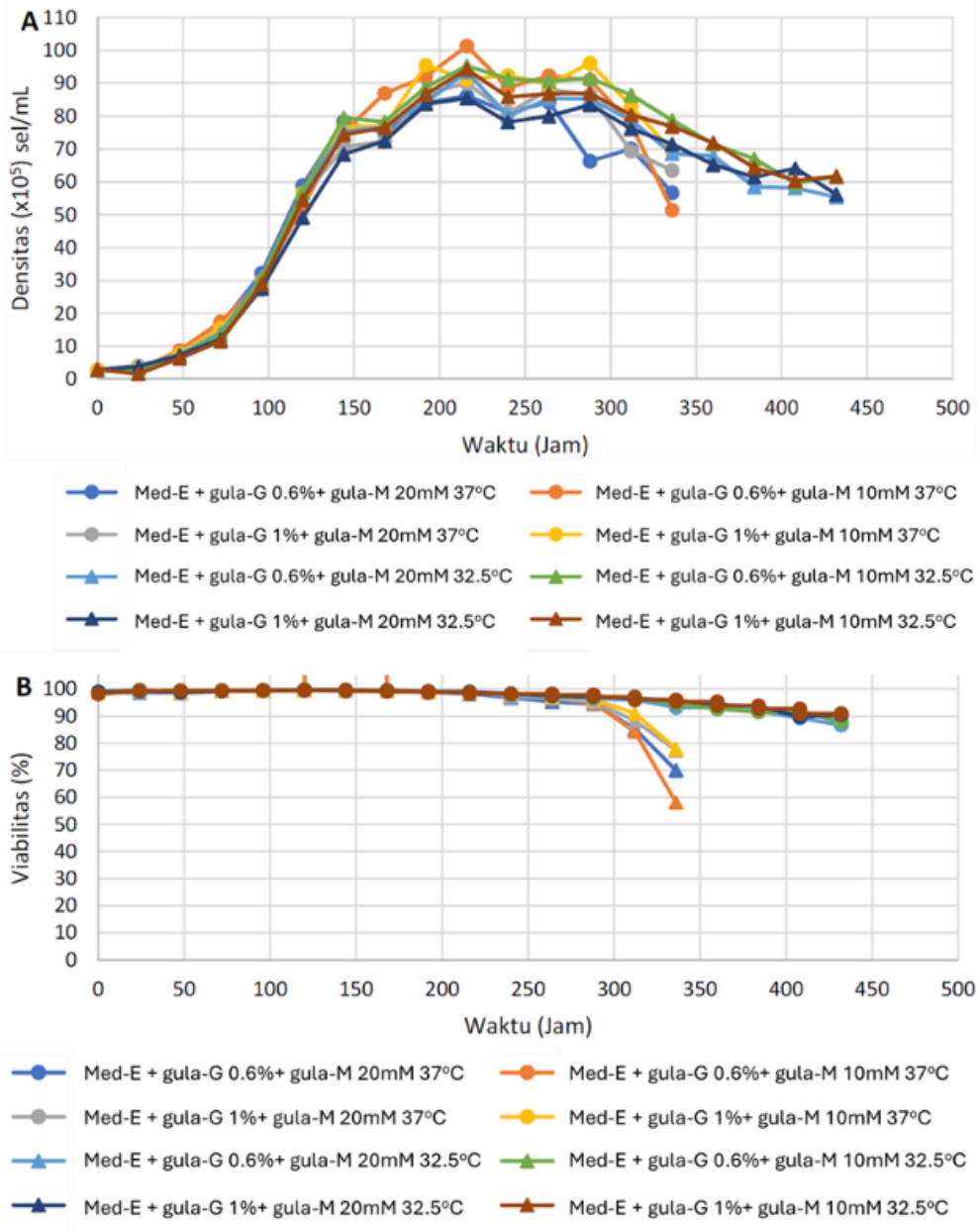
substitusi serum. Nutrisi yang tepat seperti glukosa, asam amino, dan vitamin penting untuk pertumbuhan dan proliferasi sel. Faktor pertumbuhan diperlukan untuk memacu proses spesifik seperti diferensiasi atau sekresi produk biologis. Penggunaan serum atau substitusi serum dalam medium dapat memengaruhi pertumbuhan dan produktivitas sel, karena serum mengandung berbagai faktor pertumbuhan dan hormon (Mehmood, 2018). Selain pertumbuhan sel, perubahan fisik dan kimiawi dari kultur sel, dapat memengaruhi pula proses yang terjadi di dalam sel yang memungkinkan dihasilkannya produk, termasuk terdapat perubahan gugus gula pada protein yang dihasilkan seperti terlihat pada Gambar 3.4 (Hossler et al., 2009).

Salah satu produk biologis yang perlu dikembangkan adalah eritropoietin (EPO). Produk terapeutik erythropoietin digunakan untuk mengobati anemia akibat penyakit ginjal kronis, dan anemia karena kemoterapi pada pasien kanker. Permasalahan utama yang harus diatasi dalam produksi EPO ini adalah dihasilkannya produk EPO dengan gugus gula yang mirip dengan gugus gula yang juga terdapat pada produk EPO alamiah dari tubuh manusia atau produk EPO rekombinan komersial. Produk EPO rekombinan yang memenuhi persyaratan untuk digunakan ini dapat diproduksi dengan melakukan modifikasi dari berbagai kondisi fisik atau kimiawi pada proses kultivasi sel penghasil EPO. Dalam penelitian ini digunakan sel CHODG44 yang telah ditransfeksikan dengan gen darbepoietin (DPO). Sel ini merupakan sel yang diperoleh atas kerja sama PT Bio Farma (persero) dengan Pusat Bioteknologi LIPI (BRIN). Modifikasi yang dilakukan adalah modifikasi medium, komposisi gula, dan suhu inkubasi. Modifikasi kultivasi yang dilakukan adalah perubahan suhu inkubasi secara berjenjang dari 37 °C menjadi 32,5 °C, penambahan media-E dengan konsentrasi gula-Gu dalam rentang 2 – 4,5 g/L pada saat kultivasi, pH dalam rentang 7-7,2, penambahan gula M 20mM dan gula G 0,6% secara berkala. Perubahan kimia dan fisik tersebut mampu mempertahankan viabilitas dengan baik, yaitu sekitar 336 jam pada suhu 37 °C, dan 432 jam pada suhu yang diturunkan menjadi 32,5 °C. Densitas sel juga dapat dipertahankan cukup lama (Gambar 3.5) (Limeilati, 2019).

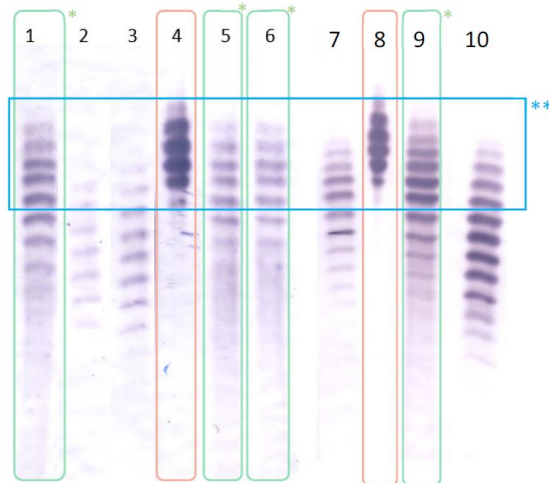


Gambar 3.4 Skematik dari kontrol metode pada alur glikosilasi pada sel CHO. Kontrol dengan cara mutasi, *knockouts*, *loss* atau *gain-of-function* dan parameter kultur sel dapat memengaruhi bentuk akhir dari glikoprotein. Faktor yang diketahui dapat memodulasi glikoform: (1) Gnt I-/-Lec1 Mutant; (2) β (1.4)-GalT +; (3) α (2,3) Sialyltransferase +; (4) CMP-sialic acid transporter +; (5) GnT III+ Mutant; (6) Fut8-/- Mutant; (7) antisense RNA sialidase; (8) Aktivitas sialidase; (9) *low glucose/gln* (<1 mM); (10) Low DO; (11) pH range; (12) manganese supplement; (13) sodium butyrate; (14) ammonia; (15) pCO₂ tinggi (>100 mmHg); (16) DMSO; (17) glycerol; (18) temperature rendah (30–32°C); (19) viabilitas sel rendah; (20) shear stress; (21) N-acetylmannosamine (Hossler et al., 2009).

Dari percobaan ini diketahui bahwa konsentrasi DPO yang dihasilkan dari sel yang diinkubasi pada suhu berjenjang yang diturunkan menjadi 32,5 °C lebih tinggi, yaitu adalah sekitar 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sedangkan konsentrasi DPO yang dihasilkan dari sel yang diinkubasi pada 37 °C, adalah sekitar 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Kondisi kultur tersebut juga dapat meningkatkan asam sialat pada isoform DPO hingga mendekati asam sialat Aranesp[®] seperti dapat dilihat pada Gambar 3.6 (Limeilati, 2019).



Gambar 3.5 Grafik densitas dan viabilitas sel selama kultivasi dengan suhu inkubasi 37°C dan 37°C kemudian diturunkan menjadi 32,5°C, penambahan gula-G 0.6 dan 1% dan penambahan gula-M 10 mM dan 20mM secara berkala. (A) Grafik densitas sel ($\times 10^5$) sel/mL, (B) Grafik viabilitas sel (%) (Limeilati, 2019).



Gambar 3.6 Hasil IEF DPO yang telah dipurifikasi. (1) Erlenmeyer 5 (32.5°C; 0.6% gula-G; 20 mM gula-M); (2) Erlenmeyer 4 (37°C; 1% gula-G; 10 mM gula-M); (3) Erlenmeyer 3 (37°C; 1% gula-G; 20 mM gula-M); (4) Aranesp; (5) Erlenmeyer 2 (37°C; 0.6% gula-G; 10 mM gula-M); (6) Erlenmeyer 1 (37°C; 0.6% Gal; 20 mM gula-M); (7) Erlenmeyer 8 (32.5°C; 1% gula-G; 10 mM gula-M); (8) Aranesp; (9) Erlenmeyer 7 (32.5°C; 1% gula-G; 20 mM gula-M); (10) Erlenmeyer 6 (32.5°C; 0.6% gula-G; 10 mM gula-M). Kotak biru (**) menunjukkan posisi isoform DPO yang bersifat acidic dan hampir setara dengan Aranesp®. Kotak hijau (*) menunjukkan empat perlakuan yang mampu memberikan pita isoform DPO yang hampir setara dengan DPO Aranesp (Limeilati, 2019).

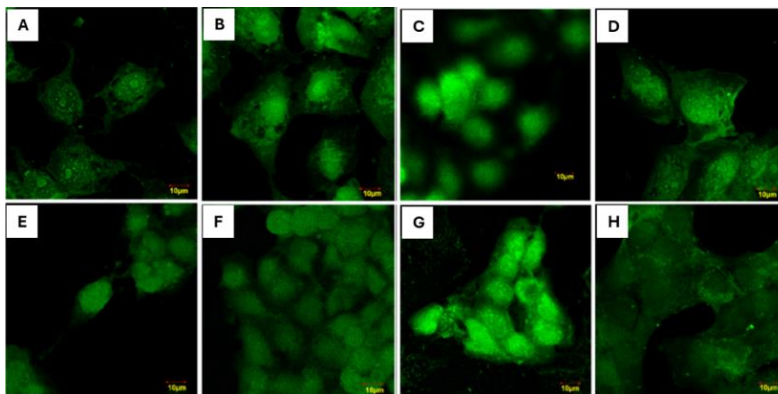
3.2 Rekayasa Genetik Sel untuk Produksi Produk Biologis

Manipulasi genetik pada sel kultur merupakan teknik yang krusial dalam produksi produk biologis dan memungkinkan para ilmuwan untuk mengoptimalkan sel guna menghasilkan protein terapeutik, vaksin, dan berbagai biomolekul penting lainnya. Dengan rekayasa genetika, gen yang mengkode protein yang dapat meningkatkan produksi produk biologis atau gen pengkode produk biologis yang diinginkan dapat disisipkan ke dalam genom sel inang, sehingga sel tersebut mampu memproduksi protein atau produk yang sebelumnya tidak dapat dihasilkannya. Proses ini sering melibatkan penggunaan vektor virus, plasmid, atau teknik CRISPR-Cas9 untuk mengubah genetik dari sel. Selain itu, modifikasi genetik dapat meningkatkan sifat-sifat sel seperti pertumbuhan yang lebih cepat, resistensi terhadap kondisi kultur yang keras, dan peningkatan kapasitas produksi. Contohnya, dalam produksi antibodi monoklonal, sel CHO (Chinese Hamster Ovary) sering dimodifikasi secara genetik untuk meningkatkan hasil produksi dan kualitas antibodi. Dengan manipulasi genetik, sel kultur juga dapat

disesuaikan untuk mengurangi pembentukan produk sampingan yang tidak diinginkan dan meningkatkan stabilitas produk akhir. Teknologi ini tidak hanya meningkatkan efisiensi dan hasil produksi, tetapi juga mengurangi biaya dan waktu produksi, menjadikannya elemen yang sangat penting dalam bioteknologi modern dan industri farmasi.

3.2.1 Manipulasi Genetik Sel untuk Memfasilitasi Produksi Produk Biologis

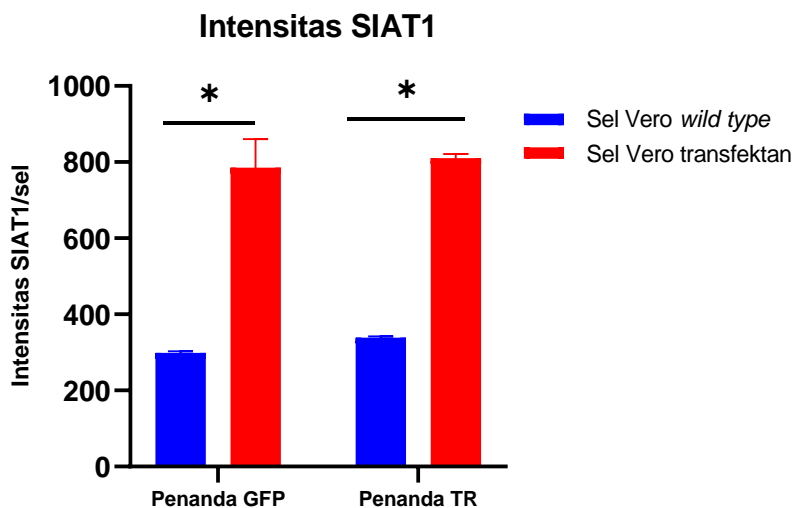
Sel Vero merupakan sel ginjal *African green monkey* yang telah digunakan untuk substrat tumbuh berbagai virus. Sel ini sudah dikarakterisasi dengan baik oleh WHO (WHO, 2024b). Banyak produk vaksin virus yang sudah diproduksi dengan sel ini. Akan tetapi sel ini tidak menunjang untuk menjadi substrat yang baik bagi virus H1N1. Ketidakberhasilan virus Influenza untuk masuk ke sel Vero juga karena kurangnya protein-protein yang berperan untuk masuk ke dalam sel tersebut, yaitu reseptor SA ($\alpha 2,6$) Gal (Gambar 3.5A), meskipun pada sel Vero terdapat protein yang berperan dalam proses endositosis yaitu Light Clatrin-A, Light Clatrin-B dan Heavy Clatrin tersedia di sel vero sama dengan sel MDCK (Gambar 3.7) (Ugiyadi et al., 2014).



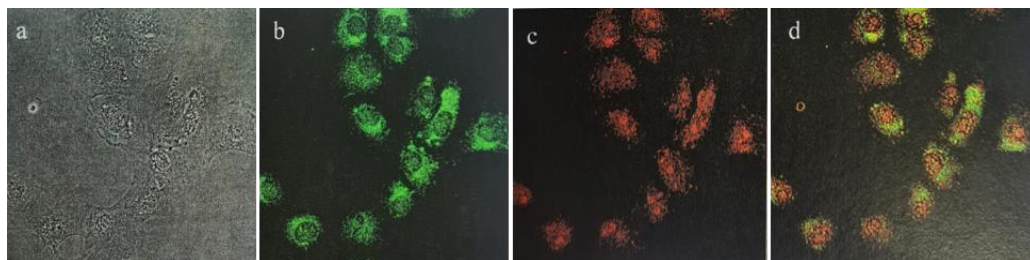
Gambar 3.7 Ekspresi gen reseptor SA ($\alpha 2,6$) Gal (A&E), LCA (B&F), LCB (C&G), dan clatrin heavy chain/HC (D&H) pada sel Vero (A, B, C, D) dan sel MDCK (E, F, G, H) (Ugiyadi et al., 2014)

Oleh karena itu sel perlu menggunakan sel yang sudah dikarakterisasi dengan baik. Modifikasi yang dilakukan adalah dengan mentransfeksikan gen pengkode reseptor SA ($\alpha 2,6$) Gal (Gambar 3.8). Pada Gambar 3.9, terlihat protein reseptor SA ($\alpha 2,6$) Gal masih banyak terlokalisasi di daerah sitoplasma

yang diduga terdapat di daerah organel badan Golgi untuk menuju ke membran sel. Protein reseptor SA (α 2,6) Gal merupakan protein yang harus melalui proses penambahan gugus gula di badan Golgi.

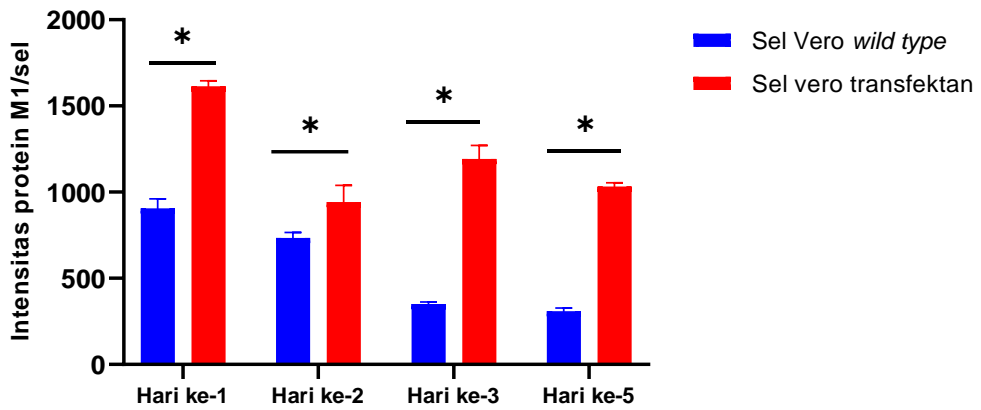


Gambar 3.8 Ekspresi gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal pada sel Vero transfektan dibandingkan dengan sel vero wild type. (Ugiyadi, 2014)



Gambar 3.9 Ekspresi gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal pada sel Vero transfektan. (a) sel Vero transfektan yang diamati dengan mikroskop fase kontras; (b) sel Vero transfektan dengan gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal dengan penanda GFP; (c) sel vero transfektan yang diwarnai dengan Texas Red; (d) merge hasil pengamatan b dan c (Ugiyadi, 2014).

Transfeksi sel Vero dengan gen pengkode reseptor SA (α 2,6) Gal mampu meningkatkan internalisasi virus H1N1. Terlihat adanya peningkatan protein M1 dari virus H1N1 pada sel vero yang ditransfeksi (Gambar 3.10).



Gambar 3.10 Intensitas protein M1 virus influenza H1N1p-2009 IVR-153 pada sel vero wild type dan sel vero yang sudah ditransfeksi dan memiliki gen pengkode reseptor SA ($\alpha 2,6$) Gal. (Ugiyadi, 2014)

4. DARI SEL KE HEWAN UJI : KANDIDAT VAKSIN DAN ANTIBODI

Perkembangan vaksin dan pemanfaatan antibodi telah memainkan peran penting dalam kemajuan ilmu kedokteran dan kesehatan masyarakat. Vaksin merupakan salah satu alat utama dalam pencegahan penyakit menular, dengan bekerja melalui stimulasi sistem kekebalan tubuh untuk menghasilkan respons imun yang kuat dan spesifik terhadap patogen tertentu. Sementara itu, antibodi, yang merupakan protein yang diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh sebagai respons terhadap antigen, digunakan baik dalam pengembangan vaksin maupun sebagai terapi dalam penanganan berbagai penyakit.

Saat ini sudah berkembang berbagai platform vaksin. Platform vaksin yang digunakan saat ini mencakup berbagai metode, seperti vaksin inaktivasi yang menggunakan virus atau bakteri yang telah dimatikan untuk merangsang respons imun, dan vaksin subunit yang hanya menggunakan bagian tertentu dari patogen, seperti protein atau polisakarida. Vaksin toksid memanfaatkan toksin yang dilemahkan dari bakteri, sementara vaksin vektor viral menggunakan virus yang dimodifikasi secara genetik untuk menyampaikan materi genetik patogen. Vaksin mRNA, salah satu inovasi terbaru, menggunakan *messenger* RNA untuk menginstruksikan sel tubuh memproduksi protein patogen yang kemudian merangsang respons imun. Selain itu, vaksin DNA menggunakan DNA patogen untuk merangsang sistem imun, dan vaksin berbasis sel dendritik memanfaatkan sel dendritik yang dimodifikasi dengan antigen patogen (Pollard and Bijker, 2021). Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan di ITB yang melakukan pengembangan beberapa kandidat vaksin, internalisasi pada sel kultur dan pengujian imunitas pada hewan uji. Pengembangan kandidat vaksin, internalisasi pada sel kultur dan pengujian imunitas pada hewan uji ini dilakukan dengan kerja sama dengan mahasiswa yang berafiliasi dari PT Biofarma, tim SITH, yaitu Ernawati Arifin Giri-Rachman, Ph.D.; tim dari Farmasi ITB, yaitu alm. Prof. Debbie Soefie Retnoningrum, Ph.D., Dr. rer. nat. apt. Aluicia Anita Artarini, S.Si., M.Sc., dan tim dari Kimia ITB, yaitu Prof. Dessy Natalia, Ph.D..

Antibodi memainkan peran krusial dalam pengembangan dan evaluasi kandidat vaksin. Antibodi yang dihasilkan sebagai respons terhadap vaksin

merupakan indikator penting dari keberhasilan vaksin dalam memicu respons imun protektif. Pengukuran titer antibodi, terutama antibodi netralisasi, sering digunakan untuk menilai efektivitas vaksin dalam melawan patogen yang ditargetkan. Pengembangan penelitian terkait antibodi telah dilakukan dengan adanya kerja sama dengan tim dari SITH-ITB, yaitu Ernawati Arifin Giri-Rachman Ph.D., dan Dr. Wardono Niloperbowo.

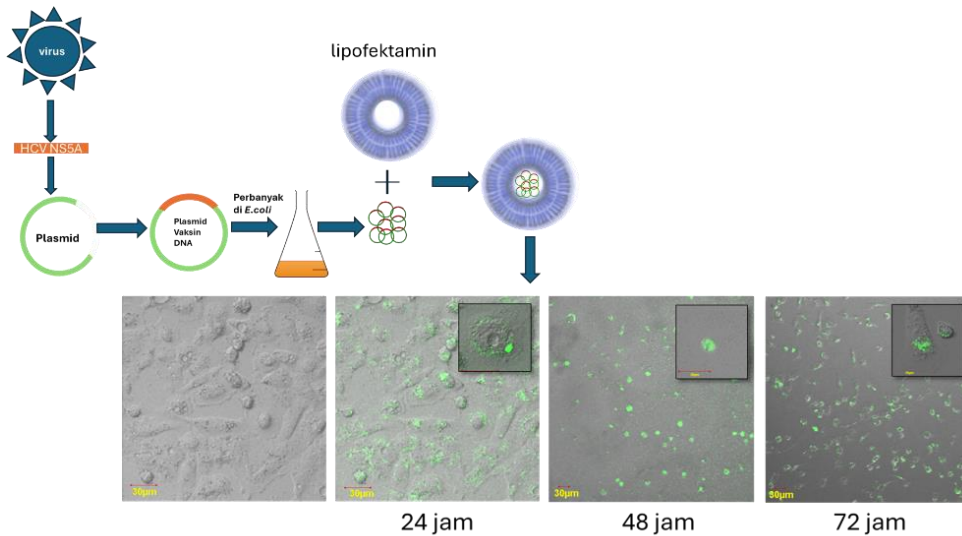
4.1 Pengujian Kandidat Vaksin pada Sel Mamalia

Pengujian kandidat vaksin pada sel mamalia ditujukan untuk mengamati kemungkinan masuknya kandidat vaksin yang dikembangkan pada sel mamalia. Terdapat beberapa kandidat vaksin yang sudah dikembangkan bersama dengan mahasiswa yang berafiliasi PT. Biofarma yaitu kandidat vaksin DNA Hepatitis C, kandidat vaksin rotavirus.

4.1.1 Pengembangan dan Pengujian Kandidat vaksin DNA Hepatitis C pada Sel Hep-2C

Secara global, diperkirakan sekitar 50 juta orang terinfeksi virus hepatitis C kronis, dengan sekitar 1,0 juta infeksi baru terjadi setiap tahun. WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2022, sekitar 242.000 orang meninggal akibat hepatitis C, sebagian besar karena sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Sampai saat ini, belum terdapat vaksin untuk Hepatitis C yang sudah komersial dan terapi yang dilakukan dapat dilakukan dengan pemberian antivirus (WHO, 2024c).

Dalam penelitian ini telah dikembangkan kandidat vaksin DNA Hepatitis C. Gen HCV-NS5A yang disejajarkan dengan bagian DNA pengkode sinyal *proteosome dependant ligand*, agar dalam proses di dalam sel, kandidat vaksin ini dapat masuk ke dalam retikulum endoplasma. Kandidat vaksin DNA yang sudah diperbanyak dan dienkapsulasi di dalam lipofektamin, telah berhasil diinternalisasi sel Hep-2C dan diekspresikan di dalam sel. Lokasi protein yang diekspresikan nampak berada di daerah organel badan golgi, sehingga kandidat vaksin tersebut dapat terekspresi di lokasi yang benar (Bramanti, 2013).



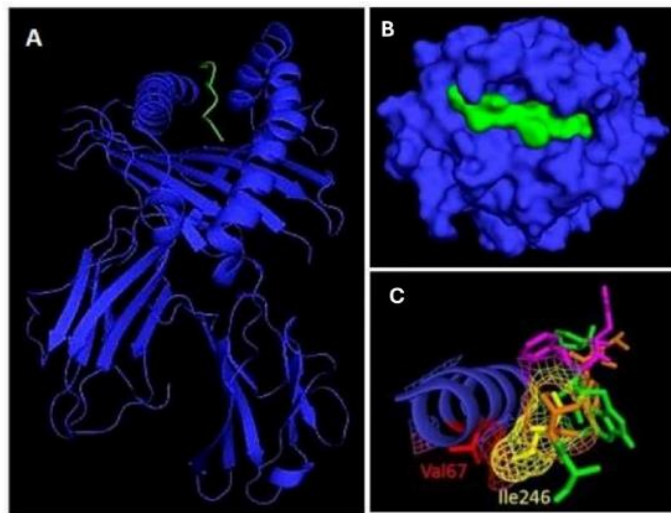
Gambar 4.1 Pengembangan kandidat vaksin DNA HCV-NS5A. Kandidat vaksin DNA HCV-NS5A yang telah dienkapsulasi dengan lipofektamin telah diinternalisasi dan dapat diekspresikan dalam sel Hep-2C. Nampak pendaran warna hijau GFP dari protein HCV-NS5A (Bramanti, 2013).

4.1.2 Pengembangan dan Pengujian Kandidat Vaksin Rotavirus

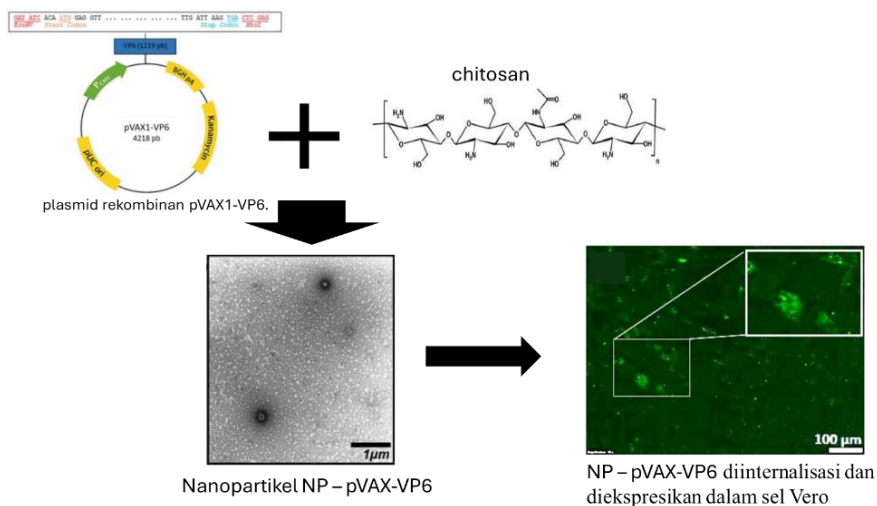
Rotavirus merupakan penyebab utama penyakit gastroenteritis pada bayi dan balita. Setiap tahunnya, rotavirus menyebabkan sekitar 440.000 kematian pada anak-anak di bawah umur 5 tahun di seluruh dunia. Sampai saat ini terdapat dua *live attenuated* rotavirus vaccine telah dipasarkan dan direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan pada program imunisasi rutin. Kedua vaksin ini merupakan vaksin yang cukup baik, akan tetapi masih perlu adanya pengembangan vaksin yang lebih aman. Terdapat dua kandidat vaksin yang dikembangkan, yaitu vaksin DNA VP6 dari rotavirus RV4 (Sanawati, 2017) dan Vaksin *Virus-like-Particle* Rotavirus (Rahmah, 2017).

Pengembangan vaksin DNA yang mengandung gen VP6 dari rotavirus manusia *strain* RV4 yang dienkapsulasi dengan nanopartikel kitosan telah dikembangkan untuk memudahkan administrasi secara oral. Konstruksi vaksin DNA dilakukan dengan menyisipkan gen VP6 ke vektor ekspresi pVAX1 untuk menghasilkan pVAX1-VP6. Penelaahan secara *in silico* terhadap epitop VP6 memperlihatkan bahwa fragmen peptida VP6 dapat berikatan dengan MHC I dan MHC II (Gambar 4.2) (Sanawati et al., 2017).

Vaksin DNA Rotavirus VP6 ini telah dienkapsulasi dengan kitosan. Nanopartikel berisi vaksin DNA tersebut berukuran sekitar 200 nm, berbentuk spheric, dan bermuatan positif. Uji *immunofluorescence* menunjukkan bahwa NP-pVAX1-VP6 dapat terinternalisasi dan terekspresi di dalam sel Vero (Gambar 4.3) (Sanawati, 2017).

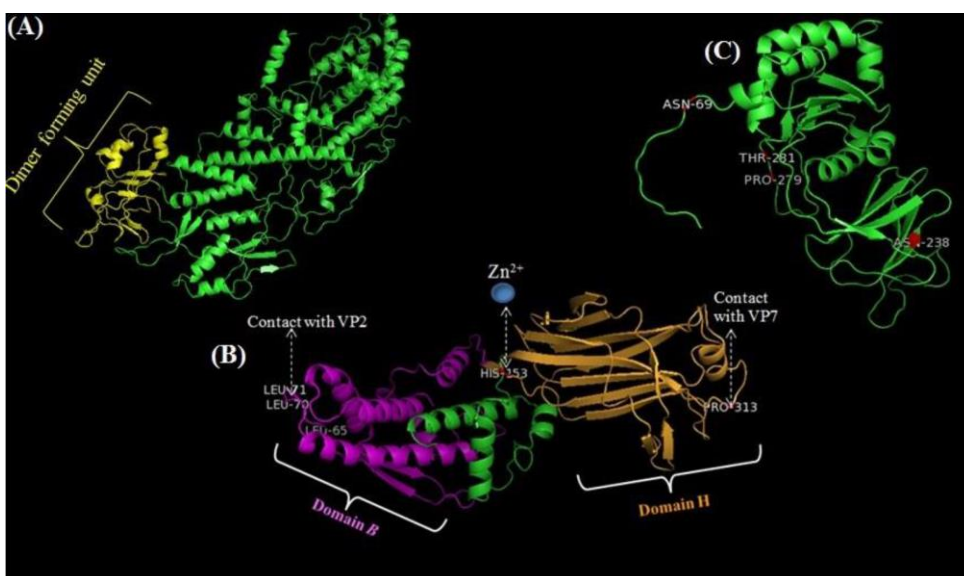


Gambar 4.2 Prediksi in silico pengikatan epitop VP6244-252 dari HRV RV4 pada HLA-A*11:01. (A, B) Struktur kompleks epitop VP6244-252 HRV RV4 dan HLA-A*11:01. (C) Prediksi in silico interaksi antara residu Val67 (merah) dari HLA-A*11:01 dengan Ile246 (kuning) dari epitop VP6244-252 HRV RV4 (Sanawati et al., 2017).



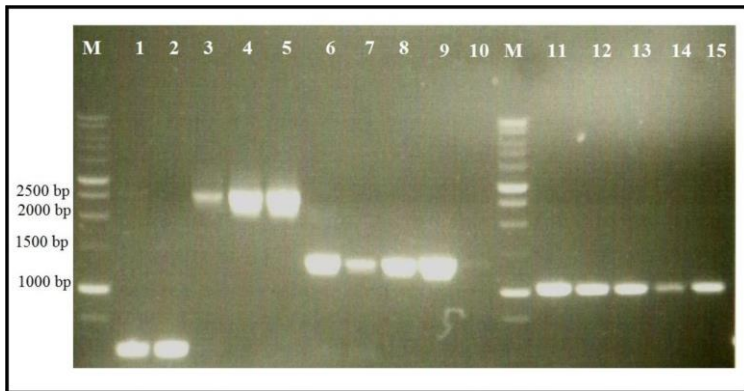
Gambar 4.3 pVAX-VP6 yang dienkapsulasi dengan chitosan menghasilkan nanopartikel NP- pVAX-VP6 dapat diinternalisasi dalam sel Vero serta diekspresikan oleh sel Vero (Sanawati, 2017).

Pengembangan kandidat vaksin lainnya adalah vaksin *virus like particle* (VLP) rotavirus RV4. Virion Rotavirus tersusun atas tiga lapisan protein (TLP) yang setiap lapisnya terdiri atas beberapa protein penyusun. Lapisan paling luar terdiri atas dua protein, yaitu VP7 dan VP4. Lapisan selanjutnya, partikel lapis ganda (DLP) adalah protein VP6. Lapisan ketiga adalah *core-layered particle* (CLP) yang tersusun atas VP2, VP1, dan VP3 (Gray and Desselberger, 2008; Suguna and Chilakalapudi, 2010). Untuk pengembangan vaksin *virus like particle* rotavirus RV4, menggunakan protein penyusun *triple layered Human Rotavirus strain* RV4, yaitu VP2 (inti), VP6 (dalam), dan VP7 (luar). Analisis *in silico* ketiga protein, terdapat epitop pada VP2LRV4 yang diprediksi dikenali oleh CD8⁺ sel T; epitop pada VP6LRV4 diprediksi dikenali oleh CD4⁺ sel T dan CD8⁺ sel T. Selain itu terdapat juga epitop pada VP7LRV4 yang dikenali oleh sel B. Prediksi struktur VLP kandidat vaksin dapat dilihat pada Gambar 4.4 (Rahmah et al., 2017).

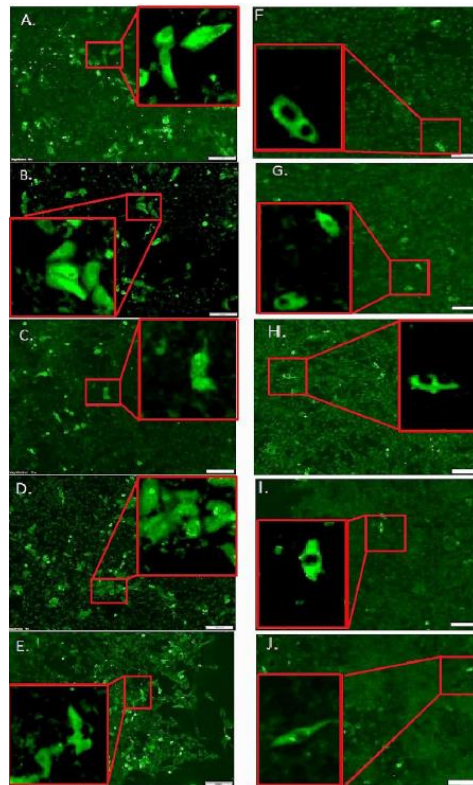


Gambar 4.4 Prediksi struktur VP2LRV4 (A), VP6LRV4 (B); dan VP7LRV4 (C) (Rahmah et al., 2017).

Ketiga plasmid yang mengkode VP2LRV4, VP6LRV4; dan VP7LRV4 telah dimasukkan ke dalam sel Vero untuk dibentuk menjadi Virus like particle. VLP rotavirus berhasil diekspresikan di dalam sel Vero (Gambar 4.5 dan 4.6).



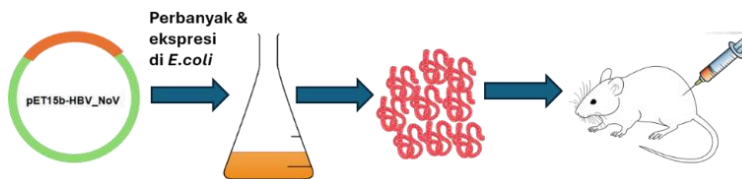
Gambar 4.5 Elektroforegram produk RT-PCR dari RNA sel Vero yang ditransfeksi dengan pCMV/VP2, pET/VP6 dan pEF/VP7. Lane M: 1 kb ladder; Lanes 1-5: VP2 pada hari 1-5 pascatransfeksi; Lanes 6-10 : VP6 pada hari 1-5 pascatransfeksi; Lanes 11-15: VP7 pada hari 1-5 pascatransfeksi (Rahmah et al., 2017)



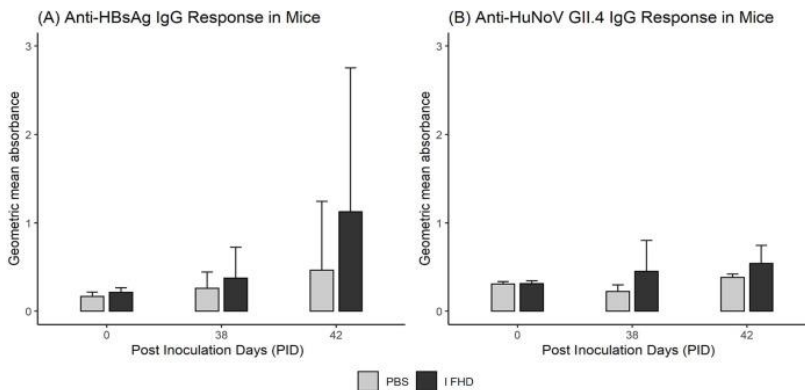
Gambar 4.6 Immunofluoresensi VP6 dan VP7 pada sel Vero. Ekspresi VP6 (A-E) di seluruh sel dan VP7 (F-J) pada daerah sitoplasma sel Vero. A&F: hari pertama pascatransfeksi; B&G hari ke-2 pascatransfeksi; C&H: hari ke-3 pascatransfeksi; D&I : hari ke-4 pascatransfeksi; E&J hari ke-5 pascatransfeksi.

4.1.3 Pengembangan dan Pengujian Kandidat Vaksin HBV – HuNoV P particle

Kandidat vaksin untuk Hepatitis B-Norovirus sudah dikembangkan oleh Tim Dr. Ernawati Arifin Giri-Rachman, SITH-ITB dan dengan kerja sama tim Prof. LiJuan Yuan, Ph.D. dari Virginia Tech, USA. Kandidat vaksin ini dikembangkan karena masih sulitnya penyakit Hepatitis yang disebabkan oleh virus Hepatitis B untuk diatasi. Meskipun sudah terdapat program vaksinasi sejak 1991, lebih dari 250 juta orang masih terinfeksi kronis, meningkatkan risiko penyakit hati dan kanker. Respons imun yang efektif terhadap HBV melibatkan sel T dan antibodi terhadap selubung HBV, namun pada infeksi kronis respons ini sering kali gagal terjadi. Dalam penelitian dari ibu Dr. Ernawati Arifin Giri-Rachman, dilakukan kombinasi antigen HBV dengan partikel P HuNoV untuk melawan infeksi HBV dan Norovirus. Kandidat vaksin tersebut telah diujikan pada hewan uji dan diamati imunitas serta toksisitas dari kandidat vaksin tersebut (Gambar 4.7 dan Gambar 4.8).



Gambar 4.7 Kandidat vaksin Hepatitis B-Norovirus diekspresikan dan diproduksi proteinnya di dalam *E.coli*. Kandidat vaksin selanjutnya diujikan pada hewan uji mencit Balb/c.



Gambar 4.8 Respons imun humoral dari kandidat vaksin HBV – HuNoV P particle. A. Antibody IgG terhadap antigen HBsAg meningkat sesudah hewan divaksinasi, meskipun tidak terlihat perbedaan yang signifikan antara hewan yang diberi HBV – HuNoV P particle dengan hewan yang diberi PBS. B. Antibody IgG terhadap antigen HuNoV GII.4 tidak meningkat dengan baik pada mencit Balb/c (Giri Rachman et al., 2023).

4.1.4 Pengembangan dan Pengujian Kandidat Vaksin COVID-19

Pandemi COVID-19, yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, telah memicu respons global yang cepat dalam pengembangan vaksin. Sejak awal pandemi pada akhir 2019, upaya luar biasa dilakukan oleh komunitas ilmiah internasional untuk mengembangkan vaksin yang aman dan efektif. Pengembangan vaksin COVID-19 menjadi prioritas utama mengingat dampaknya yang luas terhadap kesehatan global dan ekonomi dunia.

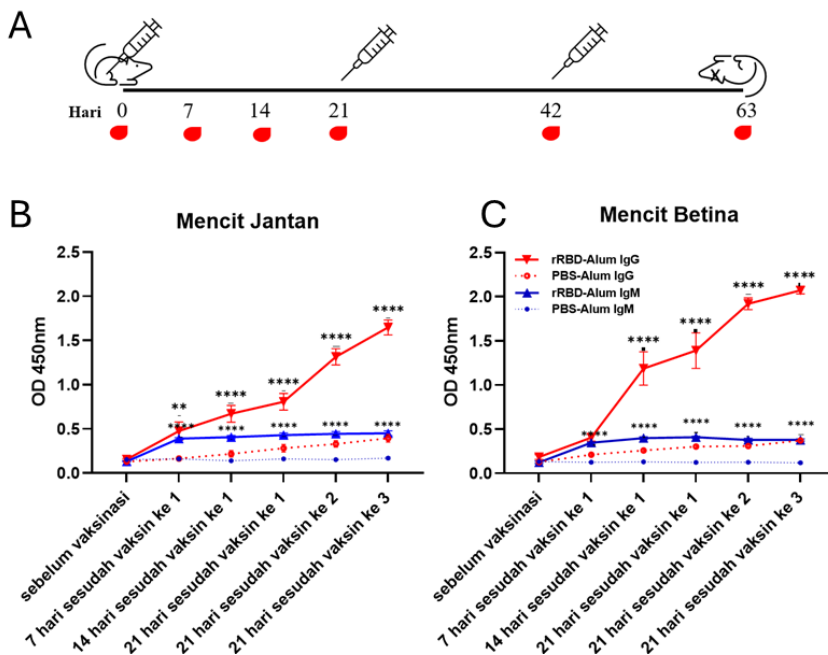
Di Indonesia, upaya pengembangan vaksin COVID-19 juga dilakukan melalui proyek yang dikenal sebagai "Vaksin Merah Putih". Vaksin ini dinamai sesuai dengan warna bendera nasional Indonesia, melambangkan usaha mandiri negara dalam menangani pandemi COVID-19. Proyek ini merupakan kolaborasi antara lembaga penelitian dan universitas di Indonesia, termasuk Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Institut Teknologi Bandung, Universitas Airlangga, Universitas Indonesia dan Universitas Gajah Mada dan beberapa universitas lainnya, serta PT Biofarma.

Vaksin Merah Putih dikembangkan menggunakan beberapa platform teknologi, termasuk vaksin berbasis protein rekombinan dan vaksin inaktivasi virus, vaksin adenovirus. Proses pengembangannya melibatkan penelitian dasar, produksi prototipe vaksin, dan uji klinis. Salah satu tujuan utama dari pengembangan Vaksin Merah Putih adalah untuk mencapai kemandirian dalam penyediaan vaksin, mengurangi ketergantungan pada impor, dan memastikan aksesibilitas vaksin bagi seluruh masyarakat Indonesia.

Hingga saat ini, pengembangan Vaksin Merah Putih terus mengalami kemajuan. Uji pra-klinis menunjukkan hasil yang menjanjikan, dan beberapa kandidat vaksin telah memasuki fase uji klinis pada manusia. ITB sendiri ikut terlibat dalam pengembangan kandidat vaksin protein rekombinan yang diketuai oleh Prof. Dessy Natalia, Ph.D. (Kimia-ITB). dan vaksin dengan platform adenovirus yang diketuai oleh Dr. rer. nat. apt. Aluicia Anita Artarini, S.Si.,M.Sc (SF-ITB). Saat ini juga sedang dikembangkan kandidat vaksin berbasis mRNA yang diketuai oleh Dr. Ernawati Arifin Giri-Rachman (SITH-ITB).

Pengembangan kandidat vaksin protein rekombinan dilakukan dengan memproduksi RBD sebagai bagian penting dari protein Spike dari SARS-CoV2. RBD diproduksi di dalam *E.coli* dan telah diuji imunogenisitas serta

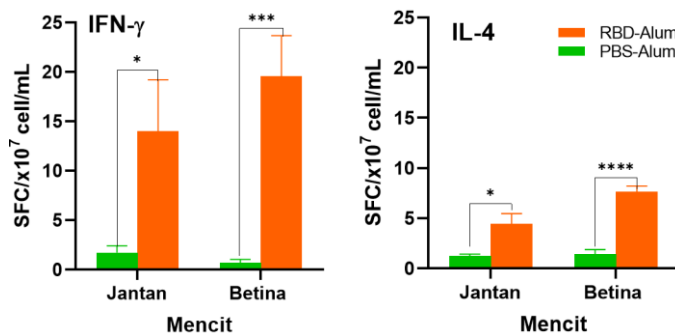
keamanannya pada hewan uji mencit Balb/c. Hasil uji imunogenisitas dari rRBD tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.9. Dalam penelitian ini rRBD diberikan 3 kali, yaitu pada hari pertama, hari ke-21 dan hari ke-42. Level IgG mencit jantan dan betina terhadap rRBD SARS-CoV-2 (Gambar 4.2) lebih tinggi dan berbeda signifikan dengan mencit kontrol (PBS-alum). Analisis statistik IgG mencit uji dan kontrol jantan menunjukkan perbedaan signifikan pada hari ke-7 setelah penyuntikan pertama ($P=0,0081$), serta hari ke-14 sampai ke-21 setelah *booster* kedua sebesar $P<0,0001$. Data IgG terhadap rRBD ini menunjukkan bahwa rRBD mampu menginduksi sistem imun humoral pada mencit dengan baik.



Gambar 4.9 Imunisasi tikus dengan rRBD. A. Jadwal imunisasi dan pengambilan darah pada mencit BALB/c. (B dan C) Respons imun humoral terhadap rRBD SARS-CoV-2 pada mencit betina (B) dan jantan (C) dengan jumlah mencit 6 untuk setiap kelompok. Tingkat IgG dan IgM secara signifikan lebih tinggi baik pada mencit jantan maupun betina dalam kelompok rRBD-Alum dibandingkan dengan kelompok PBS-Alum. ** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$. Alum merupakan adjuvant yang digunakan dalam formulasi vaksin yang diberikan (Safitri et al., 2024).

Analisis statistik terhadap respons imun selular mencit menunjukkan level IFN- γ yang disekresikan oleh splenosit mencit uji lebih tinggi signifikan dibandingkan mencit kontrol baik pada mencit jantan ($P=0.0406$) maupun pada mencit betina ($P=0.0010$) (Gambar 4.10 (a)). Level IL-4 yang disekresikan

oleh splenosit mencit uji juga lebih tinggi secara signifikan dibandingkan mencit kontrol dengan nilai signifikansi sebesar $P=0.0116$ pada mencit jantan dan $P<0.0001$ pada mencit betina (Gambar 4.10b). Hasil analisis sitokin IFN- γ dan IL-4 mengindikasikan bahwa pemberian rRBD SARS-CoV-2 pada mencit nampaknya berhasil mengaktifkan respons sel T limfosit dengan sangat baik, selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Du et al. (2021) dan Yang et al. (2020). Dalam penelitian ini, kandidat vaksin rRBD yang diberikan 3 kali pada mencit Balb/c mampu mempertahankan imunitas humoral dan selular sampai hari ke-63.

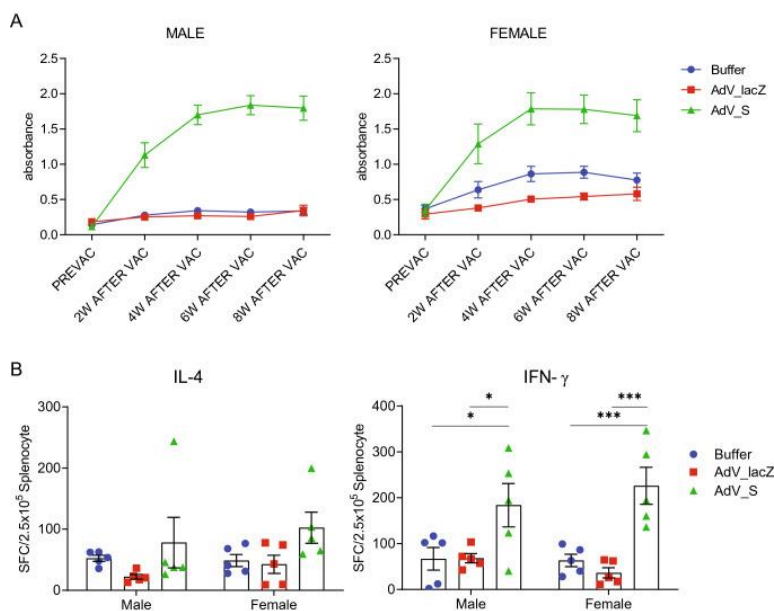


Gambar 4.10 Level IFN- γ dan IL-4 yang disekresikan oleh splenosit mencit Balb/c setelah pemberian rRBD SARS-CoV-2 (Safitri et al., 2024).

Pengembangan kandidat vaksin lainnya adalah pengembangan kandidat vaksin dengan platform adenovirus untuk COVID-19. Kandidat vaksin dengan platform Adenovirus yang dikembangkan oleh Tim dari SF-ITB adalah AdV_S yang membawa gen spike (S) dari SARS-CoV2. Berbeda dengan kandidat vaksin rRBD di atas, kandidat vaksin AdV_S ini hanya diberikan satu kali.

Kandidat vaksin AdV_S berhasil menginduksi respons imun humoral secara signifikan terhadap glikoprotein S1 SARS-CoV-2 baik pada hewan jantan maupun betina (Gambar 4.11 (a)). Titer IgG terhadap S1 meningkat sejak minggu ke-2 hingga akhir percobaan, dengan titer pada tikus jantan sedikit lebih tinggi. Selain itu kandidat vaksin AdV_S juga meningkatkan kadar IFN γ pada hari ke-56 setelah vaksinasi. Analisis statistik menunjukkan bahwa respons IFN γ lebih tinggi pada mencit jantan ($p < 0,05$) dan betina ($p < 0,001$) dibandingkan kontrol (Gambar 4.11 (b)). Namun, antigen S1 hanya dapat sedikit meningkatkan IL-4 pada hewan uji (Artarini et al., 2023). Titer IFN- γ yang tinggi diduga terkait dengan titer IgG yang tinggi, karena IFN- γ yang diproduksi oleh sel T CD4+ dapat menginduksi sel B untuk memproduksi

antibodi IgG2a (Yan et al., 2020). Tingginya IFN ini juga diduga menekan jumlah splenosit yang memproduksi IL-4. IFN- γ diketahui dapat menekan diferensiasi sel Th2 yang memerlukan IL-4 (Liew et al., 2019).



Gambar 4.11 Immunogenitas dan respons imun seluler dari AdV_S pada mencit Balb/c. A. Titer IgG diukur sebelum vaksinasi dan setiap 2 minggu hingga minggu ke-8 setelah vaksinasi menggunakan ELISA spesifik S1. Data yang ditampilkan adalah rata-rata \pm SEM dari 5 hewan per kelompok. B. Uji ELISpot IL-4 dan IFN- γ dilakukan menggunakan splenosit ex vivo yang diperoleh pada minggu ke-8 setelah vaksinasi. Data yang ditampilkan adalah rata-rata \pm SEM dari 5 hewan per kelompok. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, Uji statistik dengan two-way anova dengan Bonferroni posttest (Artarini et al., 2023).

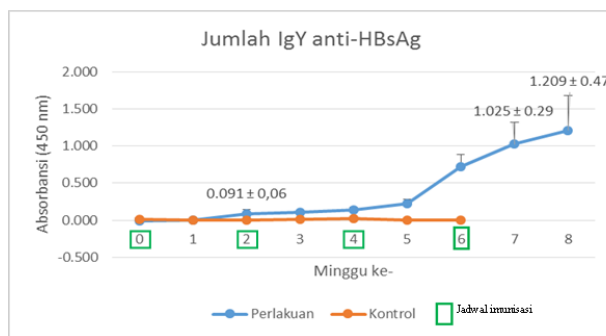
4.2 Pemanfaatan Antibodi

Pemanfaatan antibodi dalam pengembangan kit diagnostik telah menjadi salah satu inovasi penting dalam bidang bioteknologi dan kesehatan. Antibodi, yang merupakan protein immunoglobulin diproduksi oleh sel B dalam sistem imun, memiliki kemampuan spesifik untuk mengenali dan mengikat antigen tertentu. Kemampuan ini membuat antibodi sangat berguna dalam berbagai aplikasi diagnostik, termasuk deteksi penyakit infeksi, kanker, dan kondisi kesehatan lainnya.

Penggunaan antibodi dalam pengembangan kit diagnostik memungkinkan identifikasi cepat dan akurat terhadap berbagai biomarker penyakit. Kit diagnostik berbasis antibodi, seperti *Enzyme-Linked*

Immunosorbent Assay (ELISA), immunochromatographic assays, dan western blotting, telah banyak digunakan di laboratorium klinis untuk mendeteksi patogen, protein, dan molekul lain yang terkait dengan penyakit. Keunggulan utama dari kit berbasis antibodi adalah sensitivitas dan spesifisitas tinggi, yang memastikan hasil diagnostik yang lebih andal dan dapat diandalkan.

Antibodi yang berasal telur ayam yaitu IgY telah dikembangkan bersama dengan Dr. Wardono Niloperbowo dan Ernawati Arifin Giri-Rachman, Ph.D. dalam pengembangan kit diagnostik (Gambar 4.12). IgY dapat digunakan sebagai capture antibody dengan baik. Perubahan konsentrasi antibodi ini dapat dideteksi dengan baik (A'yun et al., 2024).



Gambar 4.12 Antibodi IgY digunakan sebagai capture antibody dalam ELISA. Perubahan konsentrasi antibodi dapat diamati dengan baik (A'yun et al., 2024).

Potensi IgY untuk digunakan dalam menetralkan suatu antigen juga terbukti sangat baik. Telah dilakukan perbandingan kemampuan untuk menghambat hemaglutinasi antara antibodi IgY dari telur ayam dan antibodi IgG dari kelinci terhadap antigen virus Rubella teratenuasi. IgY ayam dan IgG kelinci dengan konsentrasi poliklonal antibodi 40 IU/mL menghasilkan titer 256 HAI unit dan 80 HAI unit setelah 4 kali imunisasi (Tabel 4.1). Hasil ini menunjukkan aviditas dari IgY ayam lebih tinggi tiga kali lipat dibandingkan dengan IgG rabbit (Velaneta, 2017).

Tabel 4.1 HAI titer IgY dari telur ayam dibandingkan IgG dari serum kelinci (Velaneta, 2017)

	IgG setelah 4 kali imunisasi	IgY setelah 2 kali imunisasi	IgY setelah 4 kali imunisasi
Sampling	serum	egg yolk	egg yolk
Waktu sampling	minggu ke-5	minggu ke-5	minggu ke 7
HAI unit	80	40	256

5 PENUTUP

Buku ini telah menguraikan berbagai aspek penting dalam penelitian kanker dan pengembangan vaksin, dengan fokus utama pada pemahaman mekanisme seluler dan molekuler yang mendasari penyakit ini serta upaya pencegahan dan pengobatannya. Penelitian yang mendalam terhadap gen-gen seperti cERB2, GPCR55, dan BRD4 telah membuka jalan bagi pengembangan strategi terapi baru yang lebih efektif dan spesifik. Pemahaman mendalam tentang peran gen-gen ini dalam perkembangan kanker memungkinkan peneliti untuk merancang terapi target yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan mengatasi resistensi terhadap terapi konvensional.

Selain itu, pemanfaatan sel mamalia sebagai pabrik produk biologis menawarkan solusi inovatif untuk produksi vaksin dan antibodi yang lebih efisien. Teknologi kultur sel dengan microcarrier, modifikasi lingkungan fisik dan kimiawi, serta rekayasa genetika sel telah memungkinkan produksi produk biologis dalam skala besar dengan efisiensi yang tinggi. Penelitian ini tidak hanya penting dalam konteks pengembangan vaksin dan terapi kanker, tetapi juga memiliki implikasi besar dalam produksi obat-obatan dan produk biologis lainnya yang esensial dalam bidang kedokteran dan bioteknologi.

Dalam pengembangan vaksin, buku ini telah membahas berbagai tantangan dan keberhasilan yang dicapai dalam penelitian pra-klinis. Pengembangan vaksin DNA Hepatitis C, vaksin Rotavirus, vaksin HBV-HuNoV P particle, dan vaksin COVID-19 menunjukkan betapa pentingnya kolaborasi antara lembaga penelitian, universitas, dan industri dalam menghadapi tantangan kesehatan global. Hasil yang menjanjikan dari uji pra-klinis vaksin-vaksin ini membawa harapan baru bagi peningkatan kualitas hidup dan kesehatan masyarakat.

Pandemi COVID-19 telah menggarisbawahi pentingnya penelitian dan pengembangan vaksin yang cepat dan efektif. Upaya kolektif dari para ilmuwan, dokter, dan industri farmasi di seluruh dunia telah memungkinkan tercapainya kemajuan signifikan dalam waktu yang relatif singkat. Vaksin Merah Putih, yang dikembangkan dengan kerja sama berbagai lembaga di Indonesia, merupakan contoh nyata bagaimana inovasi lokal dapat berkontribusi dalam upaya global melawan pandemi.

Dalam upaya melawan penyakit menular dan tidak menular, pendekatan komprehensif yang melibatkan penelitian dasar, pengembangan teknologi, dan penerapan klinis sangat diperlukan. Kolaborasi antara peneliti, akademisi, dan praktisi di berbagai bidang ilmu pengetahuan dan teknologi merupakan kunci untuk mengatasi tantangan kesehatan di masa depan. Buku ini diharapkan dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi peneliti, akademisi, dan praktisi di bidang biologi sel, imunologi, dan bioteknologi dalam mengembangkan solusi inovatif untuk mengatasi tantangan kesehatan masa depan.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian dan pengembangan yang dibahas dalam buku ini. Terima kasih kepada rekan-rekan peneliti, mahasiswa, dan staf laboratorium yang telah bekerja keras dalam mengumpulkan data dan melakukan eksperimen. Terima kasih juga kepada lembaga-lembaga yang telah memberikan dukungan finansial dan fasilitas penelitian yang memungkinkan terlaksananya penelitian ini.

Harapan kami, karya ini dapat menginspirasi penelitian lebih lanjut dan mendukung upaya kolektif dalam meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan masyarakat. Pengetahuan yang dihasilkan dari penelitian ini diharapkan dapat diterapkan dalam pengembangan terapi dan vaksin yang lebih efektif, serta dalam peningkatan kualitas hidup pasien yang menderita penyakit kanker dan penyakit infeksi lainnya. Semoga buku ini dapat menjadi kontribusi yang berarti dalam dunia ilmu pengetahuan dan kesehatan, dan mendorong upaya berkelanjutan untuk menemukan solusi bagi tantangan kesehatan global.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama, saya panjatkan puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yesus Kristus, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat memperoleh amanah Guru Besar Institut Teknologi Bandung di bidang Biologi sel dan Imunologi. Semoga amanah ini dapat saya jalankan dengan baik dan penuh tanggung jawab.

Ucapan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Pimpinan, Forum Guru Besar, Senat Akademik, dan seluruh Civitas Akademika Institut Teknologi Bandung atas kesempatan, kepercayaan, dan dukungan yang diberikan untuk melaksanakan tugas Tri Dharma sejak tahun 1991.

Ucapan terima kasih yang tulus kami sampaikan kepada RS Dharmais, Divisi Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS), dan Divisi Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) atas kerja sama yang luar biasa dalam mendukung penelitian ini. Partisipasi aktif dan dedikasi mereka dalam menyediakan informasi serta memfasilitasi berbagai kebutuhan penelitian sangat berperan penting dalam keberhasilan penelitian kami. Kami merasa terhormat dan berterima kasih atas kesempatan untuk bekerja bersama tim yang sangat profesional dan berdedikasi.

Terima kasih juga kami sampaikan kepada rekan-rekan dari Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Sekolah Farmasi ITB, Kimia-FMIPA ITB Departemen Kimia, dan Teknik Biomedik STEI ITB. Khususnya, ucapan terima kasih yang mendalam kami haturkan kepada Ibu Dr. Lien A. Sutasurya, Prof. Dr. Sri Sudarwati (alm), Ibu Ernawati Arifin Giri-Rachman, Ph.D., Bapak Dr. Wardono Niloperbowo, Prof. Dr. Anggraini Barlian, Prof. Dr. Dessy Natalia, Prof. Dr. Debbie Retnoningrum (alm), Ibu Dr. rer. nat. apt. Aluicia Anita Artarini, S.Si., M.Sc. atas bantuan, kerja sama, dan dukungan yang tak ternilai harganya. Bantuan mereka dalam menyediakan fasilitas laboratorium, bimbingan teknis, serta konsultasi ilmiah telah memberikan kontribusi yang signifikan dalam proses penelitian ini. Mereka yang selalu siap memberikan bantuan dan dukungan kapan pun diperlukan, dan semangat mereka dalam mendorong kemajuan penelitian sangat menginspirasi. Saya menghargai segala upaya mereka dalam memastikan bahwa penelitian ini dapat berlangsung dengan lancar dan mencapai hasil yang optimal.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada rekan-rekan sejawat dan mahasiswa di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, yang telah menjadi sumber inspirasi dan motivasi dalam setiap langkah saya. Tanpa kerja sama dan dukungan kalian, pencapaian ini tidak akan mungkin terjadi.

Saya juga berterima kasih kepada semua kolega dan mentor yang telah memberikan bimbingan, saran, dan dukungan profesional sepanjang karier akademik saya. Setiap interaksi dan kolaborasi dengan kalian telah memperkaya pengetahuan dan pengalaman saya.

Terima kasih juga untuk teman-teman Gereja GKDI yang senantiasa mendukung, mendoakan dan memberi semangat untuk penyelesaian semua proses ini. Khususnya untuk Pendeta Enrico Daniel Hamonangan dan Victoria Margaretha yang mendukung terus, mendoakan dan memberi iman untuk penyelesaian proses Guru Besar dan orasi ilmiah.

Kepada Prof. Dr. Anggraini Barlian, Dr. Kamarisima, dan tim editorial dan semua pihak yang terlibat dalam penerbitan buku orasi ilmiah ini, terima kasih atas kerja keras dan dedikasi kalian dalam memastikan bahwa setiap detail diperhatikan dengan saksama.

Terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada keluarga tercinta, yang selalu memberikan cinta, dukungan, dan pengertian yang tak terhingga. Kepada kedua orang tua saya Tan Tiang Lok dan The Joe Nio, yang selalu ada dan mendukung saya setiap saat, terima kasih atas doa dan kasih sayang yang tak ternilai sepanjang hidup saya.

Akhirnya, terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah memberikan kontribusi berharga dalam perjalanan ini. Kritik dan saran dari para pembaca sangat saya harapkan untuk perbaikan dan pengembangan lebih lanjut di masa depan.

Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan menjadi inspirasi bagi generasi mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Akincilar, S.C., Khattar, E., Boon, P.L.S., Unal, B., Fullwood, M.J., Tergaonkar, V., 2016. Long-Range Chromatin Interactions Drive Mutant TERT Promoter Activation. *Cancer Discovery* 6, 1276–1291. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0177>
- Al-Sabah, A., Jessop, Z. M., Whitaker, I. S., Thornton, C., 2018. 4 - Cell preparation for 3D bioprinting, in: Thomas, D.J., Jessop, Zita M., Whitaker, Iain S. (Eds.), *3D Bioprinting for Reconstructive Surgery*. Woodhead Publishing, pp. 75–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101103-4.00006-5>
- Andradas, C., Caffarel, M.M., Pérez-Gómez, E., Salazar, M., Lorente, M., Velasco, G., Guzmán, M., Sánchez, C., 2011. The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. *Oncogene* 30, 245–252. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.402>
- Artarini, A., Hadianti, T., Giri-Rachman, E.A., Tan, M.I., Safitri, I.A., Hidayat, N.A., Retnoningrum, D.S., Natalia, D., 2023. Development of Adenovirus-Based Covid-19 Vaccine Candidate in Indonesia. *Mol Biotechnol* 1–11. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00749-4>
- A'yun, R.Q., Hakim, M.D., Giri-Rachman, E.A., Tan, M., Niloperbowo, W., 2024. Anti-HBsAg IgY polyclonal antibodies potential as capture antibody for HBsAg detection kit development. *Current Research on Biosciences and Biotechnology* 5, 1–4. <https://doi.org/10.5614/crbb.2024.5.2/UBVBMKPZ>
- Bose, P., Ozer, H., 2009. Neratinib: an oral, irreversible dual EGFR/HER2 inhibitor for breast and non-small cell lung cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 18, 1735–1751. <https://doi.org/10.1517/13543780903305428>
- Bramanti, Y., 2013. Optimasi ekspresi Hepatitis C Virus Nonstruktural 5A (HCV-NS5A) pada sel line Hep2C sebagai kandidat vaksin DNA (Master Thesis). Institut Teknologi Bandung.
- Burd, E.M., 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev* 16, 1–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>

- Calvillo-Robledo, A., Cervantes-Villagrana, R.D., Morales, P., Marichal-Cancino, B.A., 2022. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI)/GPR55 signaling. *Life Sciences* 301, 120596.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120596>
- Castillo-Rodríguez, R.A., Trejo-Solís, C., Cabrera-Cano, A., Gómez-Manzo, S., Dávila-Borja, V.M., 2022. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel)* 14, 2291.
<https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
- Chiang, C.-M., 2009. Brd4 engagement from chromatin targeting to transcriptional regulation: selective contact with acetylated histone H3 and H4. *F1000 Biol Rep* 1, 98. <https://doi.org/10.3410/B1-98>
- Cicenas, J., Kvederaviciute, K., Meskinyte, I., Meskinyte-Kausiliene, E., Skeberdyte, A., Cicenas, J., 2017. KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 9, 42.
<https://doi.org/10.3390/cancers9050042>
- Croce, C.M., 2008. Oncogenes and Cancer [WWW Document]. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072367>
- Donati, B., Lorenzini, E., Ciarrocchi, A., 2018. BRD4 and Cancer: going beyond transcriptional regulation. *Molecular Cancer* 17, 164.
<https://doi.org/10.1186/s12943-018-0915-9>
- Du, Y., Xu, Y., Feng, J., Hu, L., Zhang, Y., Zhang, B., Guo, W., Mai, R., Chen, L., Fang, J., Zhang, H., Peng, T., 2021. Intranasal administration of a recombinant RBD vaccine induced protective immunity against SARS-CoV-2 in mouse. *Vaccine* 39, 2280–2287.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.006>
- Ediriweera, M.K., Tennekoon, K.H., Samarakoon, S.R., 2019. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol* 59, 147–160.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.012>
- Elbaz, N.M., Khalil, I.A., Abd-Rabou, A.A., El-Sherbiny, I.M., 2016. Chitosan-based nano-in-microparticle carriers for enhanced oral delivery and anticancer activity of propolis. *International Journal of Biological Macromolecules* 92, 254–269.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.07.024>

- El-Sayed, N.S., Shirazi, A.N., Sajid, M.I., Park, S.E., Parang, K., Tiwari, R.K., 2019. Synthesis and Antiproliferative Activities of Conjugates of Paclitaxel and Camptothecin with a Cyclic Cell-Penetrating Peptide. *Molecules* 24, 1427. <https://doi.org/10.3390/molecules24071427>
- Fu, D., Hu, Z., Xu, X., Dai, X., Liu, Z., 2022. Key signal transduction pathways and crosstalk in cancer: Biological and therapeutic opportunities. *Transl Oncol* 26, 101510. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101510>
- Fu, Z., Wang, L., Li, S., Chen, F., Au-Yeung, K.K.-W., Shi, C., 2021. MicroRNA as an Important Target for Anticancer Drug Development. *Front Pharmacol* 12, 736323. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.736323>
- Giri Rachman, E., Tan, M.I., Ramesh, A., Fajar, P.A., Ilmi, A.N., Retnoningrum, D.S., Hertadi, R., Irawan, A., Wojciechowska, G.E.P., Yuan, L., 2023. Development of Chimeric Hepatitis B (HBV) – Norovirus (NoV) P particle as candidate vaccine against Hepatitis B and norovirus infection. *Vaccine:X* 14, 100354. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100354>
- Govorkova, E.A., Murti, G., Meignier, B., de Taisne, C., Webster, R.G., 1996. African green monkey kidney (Vero) cells provide an alternative host cell system for influenza A and B viruses. *J Virol* 70, 5519–5524. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.8.5519-5524.1996>
- Gray, J., Desselberger, U., 2008. *Rotaviruses: Methods and Protocols*. Springer Science & Business Media.
- Gumilang, D., 2007. Pengaruh ekstrak diklorometan *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn terhadap apoptosis sel kanker kelenjar mammae mencit MMT 060562 melalui aktivasi caspase-3 (SKRIPSI). Institut Teknologi Bandung.
- Gunarta, I.K., 2010. Peranan 17 β -estradiol dan kolagen-IV terhadap ekspresi GPR55 pada lini sel kanker ovarium SKOV-3 (SKRIPSI). Institut Teknologi Bandung.
- Hanahan, D., 2022. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery* 12, 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Harada, Y., Sato, A., Nakamura, H., Kai, K., Kitamura, S., Nakamura, T., Kurihara, Y., Ikeda, S., Sueoka, E., Kimura, S., Sueoka-Aragane, N., 2023. Anti-cancer effect of afatinib, dual inhibitor of HER2 and EGFR, on novel

- mutation HER2 E401G in models of patient-derived cancer. *BMC Cancer* 23, 77. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10428-3>
- Hossler, P., Khattak, S.F., Li, Z.J., 2009. Optimal and consistent protein glycosylation in mammalian cell culture. *Glycobiology* 19, 936–949. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwp079>
- Hua, W., Christianson, T., Rougeot, C., Rochefort, H., Clinton, G.M., 1995. SKOV3 ovarian carcinoma cells have functional estrogen receptor but are growth-resistant to estrogen and antiestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55, 279–289. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00187-5](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00187-5)
- Huang, H.-N., Lin, M.-C., Huang, W.-C., Chiang, Y.-C., Kuo, K.-T., 2014. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations and ZNF217 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *Modern Pathology* 27, 983–990. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.216>
- Izuta, H., Shimazawa, M., Tsuruma, K., Araki, Y., Mishima, S., Hara, H., 2009. Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *BMC Complement Altern Med* 9, 45. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-45>
- Juliawaty, L.D., Ra'idah, P.N., Abdurrahman, S., Hermawati, E., Alni, A., Tan, M.I., Ishikawa, H., Syah, Y.M., 2020. 5,6-Dihydro- α -pyrones from the leaves of *Cryptocarya pulchinervia* (Lauraceae). *J Nat Med* 74, 584–590. <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01397-7>
- Kamilatussaniah, 2020. Konjugat asam folat dan Bovine Serum Albumin (BSA) sebagai dual-targeting nanopartikel kitosan mangostin dalam sistem penghantaran obat pada lini sel kanker payudara (MCF-7) (Master Thesis). Institut Teknologi Bandung.
- Li, X., Baek, G., Ramanand, S.G., Sharp, A., Gao, Y., Yuan, W., Welti, J., Rodrigues, D.N., Dolling, D., Figueiredo, I., Sumanasuriya, S., Crespo, M., Aslam, A., Li, R., Yin, Y., Mukherjee, B., Kanchwala, M., Hughes, A.M., Halsey, W.S., Chiang, C.-M., Xing, C., Raj, G.V., Burma, S., Bono, J. de, Mani, R.S., 2018. BRD4 Promotes DNA Repair and Mediates the Formation of TMPRSS2-ERG Gene Rearrangements in Prostate Cancer. *Cell Reports* 22, 796–808. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.078>

- Liew, M.F., Chan, A., Lim, H.F., 2019. House-Dust Mite Immunotherapy in Asthma: Uncertainties and Therapeutic Strategies. *Curr Treat Options Allergy* 6, 363–376. <https://doi.org/10.1007/s40521-019-00236-9>
- Limeilati, N.A., 2019. Rekayasa metabolisme sel CHO DG-44 DPO untuk meningkatkan sialilasi protein rekombinan darbepoetin (DPO) (Master Thesis). Institut Teknologi Bandung.
- Lin, S., Zhen, Y., Guan, Y., Yi, H., 2020. Roles of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway Regulatory Long Non-Coding RNAs in the Pathogenesis of Non-Small Cell Lung Cancer. *CMAR* 12, 4181–4191. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S241519>
- Litmanovich, A., Khazim, K., Cohen, I., 2018. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Cancer and its Potential as a Therapeutic Target in Clinical Practice. *Oncol Ther* 6, 109–127. <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0089-z>
- Lovén, J., Hoke, H.A., Lin, C.Y., Lau, A., Orlando, D.A., Vakoc, C.R., Bradner, J.E., Lee, T.I., Young, R.A., 2013. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell* 153, 320–334. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.036>
- Mani, R.-S., Chinnaiyan, A.M., 2010. Triggers for genomic rearrangements: insights into genomic, cellular and environmental influences. *Nat Rev Genet* 11, 819–829. <https://doi.org/10.1038/nrg2883>
- Martgrita, M.M., 2010. Peranan estradiol-17 β dan kolagen-IV terhadap ekspresi gen-gen yang berperan dalam regulasi ekspresi gen c-erbB2 pada lini sel kanker ovarium SKOV-3 (Disertation Ph.D). Institut Teknologi Bandung.
- Martgrita, M.M., Tan, M.I., 2016. Pengaruh Estradiol-17 β dan Kolagen Tipe IV Terhadap Ekspresi Gen PIK3CA untuk Menginduksi Ekspresi c-erbB2 pada Lini Sel Kanker Ovarium SKOV-3. *Jurnal Biologi Indonesia* 12, 57–63.
- Matsumoto, K., Akao, Y., Kobayashi, E., Ohguchi, K., Ito, T., Tanaka, T., Iinuma, M., Nozawa, Y., 2003. Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod* 66, 1124–1127. <https://doi.org/10.1021/np020546u>

- Mehmood, Y., 2018. Comprehensive Review on Manufacturing Process and Characterization of Biosimilar Drugs. *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology* 6, 53. <https://doi.org/10.3126/ijasbt.v6i2.20418>
- Menon, A., Abd-Aziz, N., Khalid, K., Poh, C.L., Naidu, R., 2022. miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Int J Mol Sci* 23, 11502. <https://doi.org/10.3390/ijms231911502>
- Meric-Bernstam, F., Hung, M.-C., 2006. Advances in targeting human epidermal growth factor receptor-2 signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 12, 6326–6330. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1732>
- Oka, S., Nakajima, K., Yamashita, A., Kishimoto, S., Sugiura, T., 2007. Oka S, Nakajima K, Yamashita A, Kishimoto S, Sugiura T.. Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 362: 928-934. *Biochemical and biophysical research communications* 362, 928–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.078>
- Park, S.-I., Ohta, T., Kumazawa, S., Jun, M., Ahn, M.-R., 2014. Korean propolis suppresses angiogenesis through inhibition of tube formation and endothelial cell proliferation. *Nat Prod Commun* 9, 555–560.
- Piñeiro, R., Falasca, M., 2012. Lysophosphatidylinositol signalling: new wine from an old bottle. *Biochim Biophys Acta* 1821, 694–705. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2012.01.009>
- Pollard, A.J., Bijker, E.M., 2021. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 21, 83–100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
- Puspita, Rd.M.R., 2019. Pengaruh Ekstrak *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn. Terhadap Ekspresi TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) Pada Jaringan Kanker Mammae Mencit C3H (SKRIPSI). Institut Teknologi Bandung.
- Rahayu, A.K., 2019. Sintesis nanopartikel kitosan terkonjugasi asam folat sebagai carrier dalam drug delivery system senyawa propolis serta aktivitasnya terhadap lini sel kanker MCF-7 (Master Thesis). Institut Teknologi Bandung.

- Rahayu, A.K., Fibriani, A., Tan, M.I., 2024. Exploring the potential of black cumin derived nanovesicles for miRNA drug delivery - ScienceDirect. Eur J Pharm Biopharm 199, 114275. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114275>
- Rahmah, L., 2017. Karakterisasi dan pengembangan komponen kandidat vaksin virus like particle Rotavirus RV4 dalam sel vero (Disertation Ph.D). Institut Teknologi Bandung.
- Rahmah, L., Giri Rachman, E., Retroningrum, D.S., Tan, M., 2017. Molecular characterization and expression of human rotavirus recombinant protein VP2, VP6, and VP7 transfected in vero cell. International Journal of Integrative Biology 18, 7–12.
- Ratnasari, J., Tan, M.I., Esyanti, R.R., Juliawaty, L.D., 2023. Cryptobrachytone C from *Cryptocarya pulchrinervia* (Kosterm) Leaves on Proliferation, Apoptosis, Migration and Clonogenicity of MCF-7 and T47D Cell Lines. Tropical Life Sciences Research 34, 223–241. <https://doi.org/10.21315/tlsr2023.34.2.11>
- Rudjito, R., 2012. Ekspresi GPR55 pada berbagai stadium jaringan kanker ovarium manusia (SKRIPSI). Institut Teknologi Bandung.
- Safitri, I.A., Sugijo, Y., Puspasari, F., Masduki, F.F., Ihsanawati, Giri-Rachman, E.A., Artarini, A.A., Tan, M.I., Natalia, D., 2024. Immunogenicity studies of recombinant RBD SARS-CoV-2 as a COVID-19 vaccine candidate produced in *Escherichia coli*. Vaccine: X 16, 100443. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2024.100443>
- Sanawati, A., 2017. Pengembangan vaksin DNA VP6 Rotavirus RV4 yang dienkapsulasi oleh nanopartikel kitosan sebagai mediator internalisasi pada sel mamalia (Dissertation Ph.D). Institut Teknologi Bandung.
- Sanawati, A., Barlian, A., Tan, M., 2017. Construction, in silico analysis, and in vitro expression of DNA vaccine candidate encoding human rotavirus capsid protein VP6. International Journal of Integrative Biology 18, 1–6.
- Septiani, R., 2019. Pengaruh ekstrak *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn. terhadap ekspresi PCNA pada jaringan kanker kelenjar mammae mencit C3H (SKRIPSI). Institut Teknologi Bandung.
- Slamon, D.J., Godolphin, W., Jones, L.A., Holt, J.A., Wong, S.G., Keith, D.E., Levin, W.J., Stuart, S.G., Udove, J., Ullrich, A., 1989. Studies of the HER-

- 2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244, 707–712. <https://doi.org/10.1126/science.2470152>
- Suguna, K., Chilakalapudi, D.R., 2010. Rotavirus nonstructural proteins: a structural perspective. *Current science* 98, 352–359.
- Sutphen, R., Xu, Y., Wilbanks, G.D., Fiorica, J., Grendys, E.C., LaPolla, J.P., Arango, H., Hoffman, M.S., Martino, M., Wakeley, K., Griffin, D., Blanco, R.W., Cantor, A.B., Xiao, Y., Krischer, J.P., 2004. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 1185–1191.
- Syamsudin, Simanjuntak, P., Djamil, R., Heffen, W.L., 2010. Apoptosis of human Breast Cancer Cells induced by Ethylacetate Extracts of Propolis. *AJBB* 6, 84–88. <https://doi.org/10.3844/ajbbbsp.2010.84.88>
- Tan, M.I., Hayati, I., 2017. Inhibition of Mammary Gland Cancer Development by Propolis and Mangostin in Female Mice Balb/C. *Journal of Mathematical and Fundamental Sciences* 49, 40–50. <https://doi.org/10.5614/j.math.fund.sci.2017.49.1.4>
- Tan, M.I., Rahayu, A.K., 2021. Synthesis of Chitosan-Folic Acid Nanoparticles as a Drug Delivery System for Propolis Compounds | SpringerLink, in: *Multifaceted Protocols in Biotechnology*. Springer Cham, pp. 145–159.
- Tan, M.I., Sophianie, B.N.E., 2011. Effect of mangostin on the activity of protein kinase A and expression of estrogen receptor in human breast cancer cell line. Presented at the International Conference on Advances in Biotechnology and Pharmaceutical Sciences (ICABPS'2011), Planetary Scientific Research Center, Bangkok, Thailand.
- Ugiyadi, M., 2014. Identifikasi dan modifikasi sel vero secara genetik sebagai sustrat untuk produksi vaksin Influenza H1N1p-2009 IVR-153 (Dissertation Ph.D). Institut Teknologi Bandung.
- Ugiyadi, M., Tan, M.I., Giri-Rachman, E.A., Zuhairi, F.R., Sumarsono, S.H., 2014. The expression of essential components for human influenza virus internalisation in Vero and MDCK cells. *Cytotechnology* 66, 515–523. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9602-2>
- Velaneta, 2017. Aplikasi microcarrier pada bioreaktor kultur sel RK-13 untuk peningkatan produksi virus rubella yang digunakan untuk produksi antibodi poliklonal terhadap virus Rubella (Master Thesis). Institut Teknologi Bandung.

- Warjoto, R.E., 2007. Pengaruh ekstrak diklorometana *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn. terhadap ekspresi ERK 1/2 pada lini sel kanker mammae mencit MMT 060562 (SKRIPSI). Institut Teknologi Bandung.
- WHO, 2024a. Noncommunicable diseases - SEARO [WWW Document]. URL <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/noncommunicable-diseases> (accessed 7.13.24).
- WHO, 2024b. WHO Reference Cell Banks (RCBs) [WWW Document]. URL <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/who-reference-cell-banks> (accessed 7.17.24).
- WHO, 2024c. Hepatitis C [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed 7.18.24).
- WHO, I.A. for R. on C., n.d. Cancer Today [WWW Document]. URL <https://gco.iarc.who.int/today/> (accessed 7.13.24).
- Whyte, L.S., Ryberg, E., Sims, N.A., Ridge, S.A., Mackie, K., Greasley, P.J., Ross, R.A., Rogers, M.J., 2009. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 16511–16516. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902743106>
- Winarto, H., Tan, M.I., Sadikin, M., Wanandi, S.I., 2017. ARID1A Expression is Down-Regulated by Oxidative Stress in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Transl Oncogenomics* 9, 1177272716689818. <https://doi.org/10.1177/1177272716689818>
- Wu, J.N., Roberts, C.W.M., 2013. ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor? *Cancer Discov* 3, 35–43. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0361>
- Yan, L., Zhao, Z., Xue, X., Zheng, W., Xu, T., Liu, L., Tian, L., Wang, X., He, H., Zheng, X., 2020. A Bivalent Human Adenovirus Type 5 Vaccine Expressing the Rabies Virus Glycoprotein and Canine Distemper Virus Hemagglutinin Protein Confers Protective Immunity in Mice and Foxes. *Front Microbiol* 11, 1070. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01070>
- Yang, Jingyun, Wang, W., Chen, Z., Lu, S., Yang, F., Bi, Z., Bao, L., Mo, F., Li, X., Huang, Y., Hong, W., Yang, Y., Zhao, Y., Ye, F., Lin, S., Deng, W., Chen, H., Lei, H., Zhang, Z., Luo, M., Gao, H., Zheng, Y., Gong, Y., Jiang, X., Xu, Y., Lv, Q., Li, D., Wang, M., Li, F., Wang, S., Wang, Guanpeng, Yu, P., Qu, Y., Yang, L., Deng, H., Tong, A., Li, J., Wang, Z., Yang,

Jinliang, Shen, G., Zhao, Z., Li, Y., Luo, J., Liu, H., Yu, W., Yang, M., Xu, J., Wang, J., Li, H., Wang, H., Kuang, D., Lin, P., Hu, Z., Guo, W., Cheng, W., He, Y., Song, X., Chen, C., Xue, Z., Yao, S., Chen, L., Ma, X., Chen, S., Gou, M., Huang, W., Wang, Y., Fan, C., Tian, Z., Shi, M., Wang, F.-S., Dai, L., Wu, M., Li, G., Wang, Guangyu, Peng, Y., Qian, Z., Huang, C., Lau, J.Y.-N., Yang, Z., Wei, Y., Cen, X., Peng, X., Qin, C., Zhang, K., Lu, G., Wei, X., 2020. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature* 586, 572–577.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>

Yellianty, 2012. Pengaruh lysophosphatidylinositol dan 17 β -estradiol terhadap ekspresi GPR55 dan jalur yang mengaktivasi proliferasi lini sel kanker ovarium SKOV-3 (Master Thesis). Institut Teknologi Bandung.

Zuhairi, F., Maharani, M., Tan, M., 2012. The Role of Trypsin in The Internalization Process of Influenza H1N1 Virus into Vero and MDCK Cells. *ITB Journal of Sciences* 44, 297–307.

<https://doi.org/10.5614/itbj.sci.2012.44.4.1>

CURRICULUM VITAE



Nama : Marselina Irasonia Tan
Tempat/tgl lahir : Bandung/7 November 1963
Kel. Keahlian : Fisiologi, Perkembangan Hewan, Sains Biomedik
Alamat Kantor : SITH-ITB
Jl. Ganesa 10 Bandung

I. RIWAYAT PENDIDIKAN

No.	Jenjang Pendidikan	Perguruan Tinggi	Tahun lulus	Gelar	Bidang
1.	S1	UNPAD	1986	Sarjana	Biologi
2.	S2	ITB	1990	Master Sains	Biologi
3.	S3	Medizinische Universität zu Lübeck	1998	Dr. rer.nat	Molekulare Medizin

II. RIWAYAT KERJA DI ITB

No.	Nama Jabatan	Tahun
1.	Ketua Kelompok Keilmuan Fisiologi Perkembangan Hewan dan Sains Biomedika	2007-2011
2.	Anggota Tim Perumus Statuta ITB	2010-2012
3.	Anggota Tim Penilai Angka Kredit SITH-ITB	2014-2015
4.	Ketua Program Studi Bioteknologi SITH-ITB	2016-2020
5.	Anggota Tim Vaksin Merah Putih-ITB	2021-2022
6.	Anggota Tim Penilai Angka Kredit SITH-ITB	2024-sekarang

III. RIWAYAT KEPANGKATAN

No.	Pangkat	Golongan	TMT
1.	Penata Muda	III/a	01 Maret 1991
2.	Penata Muda Tingkat I	III/b	01 April 2000
3.	Penata	III/c	01 April 2002
4.	Penata Tingkat I	III/d	01 Oktober 2010
5.	Pembina	IV/a	01 Oktober 2012
6.	Pembina Tingkat I	IV/b	01 April 2024

IV. RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL

No.	Nama Jabatan	TMT
1.	Asisten Ahli Madya	1 Februari 1993
2.	Asisten Ahli	01 April 1999
3.	Lektor	01 Desember 2001
4.	Lektor Kepala	01 Juli 2010
5.	Profesor/Guru Besar	01 Agustus 2023

V. KEGIATAN PENELITIAN

No.	Judul Penelitian	Tahun/periode; Sumber dana
1.	Establishing and developing breast cancer cell line from Indonesia	1999-2000; Project Grant Que Project Jurusan Biologi FMIPA-ITB
2.	Effect of <i>Curcuma zedoaria</i> Rosc on breast cancer cell proliferation and its immunostimulant effect	2001/2002; Hibah FMIPA-ITB
3.	Effect of tradional medicines on gene expression which are involved in breast cancer	2000- 2003; Hibah Bersaing IX-DIKTI
4.	Isolation and characterization a species-specific gene in rats, sp56, which plays an important role in fertilization	2003; Toray 9 th
5.	Identification of sp56 mRNA isoforms in rat testis	2004; ASAHI Glass Foundation
6.	Effect of mangosteen on the expression of some genes on breast cancer cell line	2004-2005; IFS (International Foundation for Science)-Swedia
7.	Effect of fucoidan, an anticancer agent, on breast cancer cell line MCF-7 apoptosis	2006; ITB
8.	Differentiation of mouse bone marrow stem cells into cardiac muscle cells in the presence of HGF and FGF-b-growth factors in <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> system	2008; ASAHI Glass Foundation
9.	Effect of mangostin on MAPK pathway and ERE in breast cancer cell lines.	2007-2008; IFS-Swedia
10.	Effect of mangostin on the expression of estrogen receptor alpha and beta in breast cancer cell line.	2009; Riset KK-ITB
11.	Effect of <i>Phyllanthus amarus</i> extract in <i>angiogenesis and breast cancer development</i> .	2010; Hibah fundamental DIKTI
12.	Signaling pathways that induce overexpression of c-erbB2 gene in SKOV-3 ovarian cancer cell.	2010; Hibah kompetitif publikasi internasional
13.	Stem cell transplantation into pancreas of diabetes rats.	2012; Asahi Glass Foundation
14.	Role of GPR55 in ovarian carcinogenesis.	2012; Riset ITB
15.	The role of BRD4 inhibitor on ovarium cancer development.	2014; Riserit ITB

No.	Judul Penelitian	Tahun/periode; Sumber dana
16.	Peranan BRD4 memperantarai fungsi NFkB sebagai penghubung inflamasi dan kanker Ovarium	2015; RISTEKDIKTI
17.	Produksi conditioned medium sel punca mesenkim (human adipose tissue derived mesenchymal stem cells-conditioned medium) sebagai bahan antiaging; Pembuatan karyotyping stem cell.	2016; Program Insentif Riset Sistem Inovasi Nasional - DIKTI
18.	Analisa Profil Exosome pada Urine dan Darah penderita prediabetes di sekitar Bandung sebagai Upaya Identifikasi Kandidat Biomarker Prediabetes	2016; Nutrifood Research grant
19.	Pengembangan dan pengujian efek antikanker nanopartikel BRD4-inhibitor-jakalin-kitosan secara in vitro pada lini sel kanker ovarium dan payudara	2016-2017; Riset dan Inovasi KK-ITB
20.	Produksi HBsAg dan Anti-HBsAg Untuk Pengembangan serta Komersialisasi Kit Diagnostik Hepatitis B Indonesia.	2016-2021; Rispro LPDP.
21.	Sistem analisis pengenalan gambar kromosom pada darah.	2018; Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi-DIKTI.
22.	Sistem Pencitraan Gelombang Mikro Untuk Deteksi Dini Kanker Payudara: Proof-Of-Concept & Phantom Validation.	2018; Riset ITB.
23.	Whole Genome Sequencing 2019-nCoV Indonesia	2020; TFRIC19
24.	Pengembangan rekombinan Staphylococcal enterotoxin B (SEB) Staphylococcus aureus (DE3) sebagai senyawa antikanker pada Kanker Payudara secara in vitro	2021; ITB
25.	Pemanfaatan senyawa bioaktif antiviral dari tumbuhan indigenous Indonesia untuk meningkatkan potensi miRNA dalam eksosome dari stem cell manusia untuk menghambat replikasi virus SARS-CoV-2	2021; ITB
26.	Development of adenovirus platform candidate vaccine against SARS-CoV2	2020-2021; YSF
27.	Development of RBD peptide-candidate vaccine against SARS-CoV2	2021; LPDP
28.	Aktivitas Antivirus Dari Eksosom Sel Punca Manusia Terhadap SARS-CoV-2 Yang Menginfeksi Sel Vero	2022; Riset ITB
29.	The role of TNF α ; on Hela cells (a cervical cancer cell line) under hypoxia condition to the expression of IL- β ; and Interferon kappa	2022; Riset Kolaborasi Universitas Top Dunia - ITB

No.	Judul Penelitian	Tahun/periode; Sumber dana
30.	Karakterisasi sIgA Potensial SARS-CoV2 yang Memiliki Efek Netralisasi Tinggi untuk Pengembangan Vaksin Mukosal	2022; Riset Internasional- ITB
31.	Potensi sekretom lini sel makrofag RAW 264.7 yang diberikan PDEN jahe emprit (<i>Zingiber officinale</i> var. <i>amarum</i>) sebagai agen antikanker: uji in vitro pada lini sel HELA	2023; Peningkatan Kualitas Luaran tugas akhir- Riset ITB
32.	Pemanfaatan miRNA yang dienkapsulasi nanovesikel Jinten Hitam untuk penghambatan perkembangan kanker payudara	2023, ITB
33.	Profil Transkriptomik Sel Punca Kanker Ovarium Penyebab Resistensi Kanker Ovarium	2024, ITB

VI. PUBLIKASI

A. BUKU

1. **Tan MI**. 2010. Onkogen; Hormon dan Enzim pada Kanker; Karsinogenesis oleh bahan kimia. *In*. Basic Science of Oncology ilmu onkologi dasar, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. ISBN 978-602-97837-1-1
2. **Tan MI**, Barlian A, Giri Rachman EA. 2015. Biologi Sel dan terapannya. ITB Press, Bandung. ISBN: 978-602-7861-55-8.
3. Ridwan A, Barlian A, Wibowo I, Fitri LL, **Tan MI**, Sumarsono SH, Anggraeni T. 2019. Bunga rampai Biosains untuk Kesehatan, ITB Press, 2019, ISBN 978-623-7165-63-7

B. ARTIKEL ILMIAH

1. Behrens P, Hopfer H, Schümann J, **Tan MI**, Ellerbrake N, Strunck E, Vollmer G, Meißner C. 1996. Laminin mediates basement membrane induced differentiation of HEC 1B endometrial adenocarcinoma cells. *Biochem. Cell Biol.* 74(6): 875-886
2. Vollmer G, **Tan MI**, Wünsche W, Frank K. 1997. Expression of tenascin-C by human endometrial adenocarcinoma and stroma cells: heterogeneity of splice variants and induction by TGF- b. *Biochem. Cell Biol.* 75 (6), 759-769
3. **Tan MI**, Strunck E, Scholzen T, Gerdes J, Vollmer G. 1999. Extracellular matrix regulates steady-state mRNA levels of the proliferation associated protein Ki-67 in endometrial cancer cells. *Cancer Lett.* 140 (1-2), 145-152

4. Strunck E, Frank K, **Tan MI**, Vollmer G. 2001. Expression of 1-3-Phosphoserine Phosphatase Is Regulated by Reconstituted Basement Membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 281 (3), 747-753
5. Ahmad I, Astari S, **Tan M.** 2007. Resistance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in 2006 to Pyrethroid Insecticides. *Pakistan J. Biol. Sci.* 10 (20), 3688-3692
6. Pramod SV, Sugandi S, Sihombing AT, **Tan M.** 2012. Effect of testicular torsion on spermatozoa in contralateral epididymis. *Indonesian Journal of Urology* 19 (2):79-82.
7. Rahayu R, Ahmad I, Ratna ES, **Tan MI**, Hariani N. 2012. Present Status of Carbamate, Pyrethroid and Phenylpyrazole Insecticide Resistance to German Cockroach, *Blattella germanica* (Dictyoptera: Blattellidae) in Indonesia. *J. Entomol.* 9, 361-367
8. Zuhairi FW, Maharani & **Tan MI.** 2012. The Role of Trypsin in The Internalization Process of Influenza H1N1 Virus into Vero and MDCK Cells. *ITB J. Sci* 44A No. 4, 297-307.
9. Ugiyadi M, **Tan MI**, Giri Rachman E.A., Zuhairi FR, Sumarsono SH. 2014. The expression of essential components for human influenza virus internalisation in Vero and MDCK cells. *Cytotechnology* 66(3): 515–523.
10. Kurniatanty I, **Tan MI**, Ruml T, Sumarsono SH. 2015. Potential cell proliferation inhibitor isolated from Indonesian brown algae (PHAEOPHYTA). *International Conference on Bridging Innovations in Pharmaceutical, Medical and Bio Sciences* 7(11):140-143.
11. Martgrita MM, **Tan MI.** 2016. Pengaruh Estradiol-17b dan Kolagen Tipe IV Terhadap Ekspresi Gen PIK3CA untuk Menginduksi Ekspresi c-erbB2 pada Lini Sel Kanker Ovarium SKOV-3. *Jurnal Biologi Indonesia* 12 (1).
12. Kustiati, **Tan MI**, Yusmalinar S, Ambarningrum TB, Ahmad I. 2016. Monitoring Permethrin and Imidacloprid Resistance in Indonesian House Fly *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae). *J. Entomol.* 13(1-2):40-47.
13. Herdwiani W, Soemardji AA, Elfahmi, **Tan MI.** 2016. A Review of Cinnamon as a Potential Anticancer Drug. *Asian J Pharm Clin Res* 9(3): 8-13.

14. Herdwiani W, Soemardji AA, Elfahmi, **Tan MI**. 2016. Gas Chromatograph-Mass Spectrometer Analysis and Acute Oral Toxicity *Cinnamomum Burmannii.*, Ness Ex BL. *Essential Oil. Asian J Pharm Clin Res* 9(3): 240-5.
15. Heryakusuma C, Puspasari F, Ihsanawati, Giri-Rachman EA, **Tan MI**, Ekaputra R, Nurainy N, Natalia D. 2016. Cloning and Expression of Small Hepatitis B Surface Antigen (sHBsAg) In *Hansenula polymorpha*. *Microbiol. Indones.* 10(4):119-124
16. **Tan MI**. 2016. Cell and Molecular Biology for Diagnostic and Therapeutic technology. *J. Phys. Conf. Ser.* 694: 012001.
17. **Tan MI**, Hayati I. 2017. Inhibition of Mammary Gland Cancer Development by Propolis and Mangostin in Female Mice Balb/C. *J. Math. Fund. Sci.* 2017. Vol. 49, No. 1, 2017, 40-50. ISSN: 2337-5760.
18. Winarto H, **Tan MI**, Sadikin M, Wanandi SI. 2017. ARID1A Expression is Down-Regulated by Oxidative Stress in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Transl. Oncogenomics* 2017:9.
19. Sanawati A, Barlian A, **Tan MI**. 2017. Construction, In Silico Analysis, and In Vitro expression of DNA vaccine candidate encoding human Rotavirus capsid protein VP6. *J. Integr. Biol.* 18(1):1-6.
20. Rahmah L, Giri-Rachman EA, Retnoningrum DS, **Tan MI**. 2017. Molecular characterization and expression of human rotavirus recombinant protein VP2, VP6, and VP7 transfected in Vero cell. *J. Integr. Biol.* 18(1): 7-12.
21. Stranska-Zachariasova M, Kurniatanty I, Gbelcova H, Jiru M, Rubert J, Nindhia TGT, D'Acunto CW, Sumarsono SH, **Tan MI**, Hajslova J, and Ruml T. 2017. Bioprospecting of *Turbinaria* Macroalgae as a Potential Source of Health Protective Compounds. *Chem. Biodiversity* 14 (2), e1600192
22. Herdwiani W, Soemardji AA, **Tan MI**, Nabila K, Anita K. 2018. Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Kulit Buah Pinang (*Areca catechu*) dan Daun Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*). *Jurnal Farmasi Indonesia* 15 (1), 71-78.
23. Khairunisa BH, **Tan MI**, Utomo AR. Study of KRAS mutant molecular profile on Indonesian Colorectal and Lung cancer patients in Kalbe Genomics (KALGEN). 2019. *IJASEAT* 7(4):1-6.

24. Wibowo I, Nasution FR, Taufik I, Zain RS, Marlinda N, Utami N, Wardiny PY, Putra RE, **Tan MI** and Sumarsono SH. 2020. Anti-inflammatory Activity of Indonesian Propolis in Zebrafish (*Danio rerio*) Larvae. *J Food Nutr Res* Vol. 8(5): 225-230.
25. **Tan MI**, Hisana AN, Ridwan A, Fitri LL, Fajar PA. 2020. Diabetes and Retinol-Binding Protein (RBP4): The Study of Free and Exosomal RBP4 in Blood Plasma and Urine of Patients. *BPJ* 13(2): 693-699.
26. Dileyon SA, **Tan MI**, Kartawidjajaputra F. 2020. Zonulin as a Responsive Marker for Lifestyle Intervention: a Preliminary Study. *Int. J. Diabetes Res.* 9(2): 43-47.
27. Juliawaty LD, Ra'idah PN, Abdurrahman S, Hermawati E, Alni A, **Tan MI**, Ishikawa H, & Syah YM. 2020. 5,6-Dihydro- α -pyrones from the leaves of *Cryptocarya pulchineria* (Lauraceae). *J. Nat. Med* 74(3) : 584–590.
28. Maulia P, Kevin K, **Tan MI**, Utama NP. 2020. Development of semiautomatic application prototype to identify g-banded normal human karyotype by size. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* 830 (2020) 032053.
29. **Tan MI**, Barlian A, Prajatelista E, Wahyuni AR, Tanoto H. 2021. A Study of Interaction Between hWJ-MSCs and SiO₂-Coated PDMS Micropattern. *J. Phys. Conf. Ser.* 1893 :012010.
30. Barlian A, **Tan MI**, Sarjana EW & Vanawati N. 2021. Role of Hypoxia on Growth and Differentiation of Human Adipose Derived Stem Cells Grown on Silk Fibroin Scaffold Induced by Platelet Rich Plasma. *J. Math. Fund. Sci.* 53(3): 415-427.
31. Ratnasari J, Esyanti RR, **Tan MI**, Juliawaty LD, Shimma S. 2021. Profile of cryptobradytone C accumulation in *Cryptocarya pulchineria* leaves using MALDI-MSI. *Biodiversitas* 22(3): 1172-1178.
32. Hernando A, Saputri DHA, **Tan MI**, Barlian A.. 2021. Directing the Chondrogenic Differentiation of Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Using Spider Silk-Based Micropattern. *AIP Conf. Proc.* 2346, 020001
33. Dwiartama A, Nirbayanti WF, Giri-Rachman EA, Niloperbowo W, **Tan MI**, Anin A 2022. Knowledge, Attitude, and Practice towards

- Hepatitis B Infection Prevention and Screening among Indonesians. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19(8): 4644.
34. Riskianto, Soemardji AA, **Tan MI**. 2022. Cytotoxic Effect of Kirinyuh Herb (*Austro eupatorium inulaefolium* (Kunth) R. d. King & H. Robinson) Extracts and Fractions on BSLT, MCF-7 cells and T-47D Cells. *Pharmacognosy Journal* 14(2): 374-378.
 35. Tan MI, Alfarafisa NM, Septiani P, Barlian A, Firmansyah M, Faizal A, Melani L, Nugrahapraja H. 2022. Potential Cell-Based and Cell-Free Therapy for Patients with COVID-19. *Cells* 11(15): 2319.
 36. **Tan MI** & Fidarliyan GS. 2022. Pengaruh Askorbat dan Hipoksia Terhadap Penghambatan Migrasi Sel Serta Penurunan Ekspresi Gen HIF-1 α dan Twist pada Lini Sel Kanker Payudara MCF-7 [Ascorbate and Hypoxia Inhibit Cell Migration and Downnregulate HIF-1 α and Twist Gene Expression in Breast Cancer Cell Line MCF-7]. *Jurnal Biologi Indonesia* 18(2): 219-229
 37. Ratnasari J, **Tan MI**, Esyanti RR, Juliawaty LD. 2023. Cryptobrachytone C from *Cryptocarya pulchrinervia* (Kosterm) Leaves on Proliferation, Apoptosis, Migration, and Clonogenicity of MCF-7 and T47D Cell Lines. *Trop Life Sci Res.* 34(2):223-241.
 38. Anggraeni TD, Thiono J, Pratiwi IW, Hariadi A, Kiswa TD, Kekalih A, Askandar B, Prijanti AR, Aziz MF, Winarto H, *Tan MI*, Andrijono. 2023 The presence of stem cells in ovarian cancer: a review. *BMJ* 12(1): 1001-1008.
 39. Anggraeni TD, Hariadi A, Kiswa TD, Thiono J, Andrijono, Winarto H, Tan MI. 2023. Establishment of Epithelial Cell Culture from Ovarian Cancer Tissues: A Method Comparison Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 24 (3): 1047-1054.
 40. Armimi A, Syuaib AF, Vanya K, **Tan MI**, Natalia D, Chen DV, Ono C, Matsuura Y, Artarini A, Giri-Rachman EA. 2023. SARS-CoV-2 Neutralization Assay System using Pseudo-lentivirus. *InaBJ* 15(2):106-93.
 41. Artarini A, Hadianti T, Giri-Rachman EA, **Tan MI**, Safitri IA, Hidayat NA, Retnoningrum DS & Natalia D. 2024. Development of Adenovirus-Based Covid-19 Vaccine Candidate in Indonesia. *Mol Biotechnol* 66(2):222-232.
 42. Hakim MD, Yamano-Adachi N, Omasa T, Juliawaty LD, Giri-Rachman EA & **Tan MI**. 2023. Synthesis of Human Antibodies

- Against HBsAg in Newly Established Chinese Hamster Lung (CHL-YN) Cell Line. *J. Math. Fund. Sci.* 2023. Vol. 54, No. 3, 2023, 290-301.
43. Giri-Rachman EA, **Tan MI**, Ramesh A, Fajar PA, Ilmi AN, Retnoningrum DS, Hertadi R, Irawan A, Wojciechowska GEP, Yuan L. 2023. *Vaccine:X* 14:100354.
 44. A'yun RQ, Hakim MD, Giri-Rachman EA, Tan MI, Niloperbowo W. 2024. Anti-HBsAg IgY polyclonal antibodies potential as capture antibody for HBsAg Detection Kit development. *Current Research on Biosciences and Biotechnology* 4 (2), 1-4.
 45. Safitri IA, Sugijo Y, Puspasari F, Masduki FF, Ihsanawati, Giri-Rachman EA, Artarini AA, Tan MI, Natalia D. 2024. Immunogenicity studies of recombinant RBD SARS-CoV-2 as a COVID-19 vaccine candidate produced in *Escherichia coli*. *Vaccine: X* 16:100443.
 46. Afifah SA, Riani C, **Tan MI**, Natalia D, Giri-Rachman EA, Artarini A. 2024. Improvement of Plasmid Volumetric Yield by Addition of Glycerol and Phosphate Buffer in *Escherichia coli* TOP10 Batch Culture. *HAYATI J Biosci* 31(3): 572-580.
 47. Rahayu AK, Fibriani A, **Tan MI**. 2024. Exploring the potential of black cummin derived nanovesicles for miRNA drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 199: 114275
 48. Giri-Rachman EA, Tan MI, Intan NS, Fajar PA, Wojciechowska GEP, Hertadi R, Retnoningrum DS. 2024. In Silico Study, Design, and Expression of an Intranasal Dual Chimeric Vaccine for Indonesian-Based Norovirus GII-2 and Hepatitis B. *HAYATI J Biosci* 31(5): 1007-1018.

C. Paten

1. Soemardji AA, Herdwiani W, Elfahmi, Tan MI. 2020. Metode untuk Menentukan Indeks Sitotoksitas secara In Vitro. *Granted* 04 Desember 2020, IDP000073432.
2. Maharani, Sumarsono SH, Giri-Rachman EA, Marselina Irasonia Tan. 2020. Sel Vero yang membawa gen $\alpha 2,6$ sialyltransferase dari trakea *Macaca Fascicularis*. *Granted* 05 Mei 2020, IDP000067105.

VII. PENGHARGAAN

No.	Nama Penghargaan	Pemberi Penghargaan	Tahun
1.	Satya lencana Karya Satya X tahun	Presiden	2009
2.	Satya lencana Karya Satya XX tahun	Presiden	2015
3.	Piagam Penghargaan Pengabdian 25 tahun ITB	ITB	2017
4.	Penghargaan ITB Bidang Karya Inovasi dalam rangka kegiatan dies natalis ITB ke-60 bidang pengajaran, penelitian, karya inovasi dan pengembangan institusi th 2019	ITB	2019
5.	Penghargaan ITB Bidang Penelitian dalam rangka kegiatan dies natalis ITB ke-62 bidang pengajaran, penelitian, karya inovasi dan pengembangan institusi th 2021	ITB	2021
6.	Satya lencana Karya Satya XXX tahun	Presiden	2023

VIII. SERTIFIKASI

Sertifikasi pendidik sebagai dosen profesional



📍 Gedung STP ITB, Lantai 1,
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132
☎ +62 22 20469057
🌐 www.itbpress.id
✉ office@itbpress.id
Anggota Ikapi No. 043/JBA/92
APPTI No. 005.062.1.10.2018

Forum Guru Besar Institut Teknologi Bandung

Jalan Dipati Ukur No. 4, Bandung 40132
E-mail: sekretariat-fgb@itb.ac.id
Telp. (022) 2512532

🌐 fgb.itb.ac.id [FgbItb](#) [FGB_ITB](#)
 [@fgbitb_1920](#) [Forum Guru Besar ITB](#)

ISBN 978-623-297-531-6

