



**MODUL TERAPI GEN
(IBP 641)**

**MODUL SESI KE-1
MENGENAL TERAPI GEN**

DISUSUN OLEH

Dr. Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed

Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

PENGENALAN MIKROBIOLOGI INDSUTRI

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan arti terapi gen dengan baik dan benar.
2. Menjelaskan peran gen dalam kejadian penyakit.
3. Mahasiswa menjelaskan peran terapi gen dalam pengobatan suatu penyakit.

B. Uraian dan Contoh

1. Topik-topik yang dipelajari dalam mata kuliah ini.

Pada perkuliahan tentang Terapi Gen ini ini, kita akan mempelajari mengenai apa itu terapi gen, bagaimana prinsip kerjanya dan juga kita akan mengenal bagaimana metode terapi gen ini menjadi salah satu alternatif pengobatan, apa yang mendasarinya? Selain teori mengenai terapi gen kita juga akan membahas mengenai hal-hal yang berkaitan dengan terapi gen seperti keamanan hayatinya serta bioetika yang terdapat dalam pelaksanaan terapi gen.

Terdapat beberapa topik yang akan kita pelajari dalam 1 (satu) semester ke depan, dibagi menjadi 7 (tujuh) topik sebelum Ujian Tengah Semester (UTS) dan 7 (tujuh) topik setelah Ujian Tengah Semester. Pada masa sebelum UTS, topik-topik yang akan dipelajari adalah :

1. Pendahuluan yang berupa Pengenalan Terapi Gen.
2. Epigenom.
3. Imunoterapi.
4. RNAi (RNA *interference*).
5. Mekanisme *Gene Delivery*.
6. Studi kasus - Deteksi Gen Bermutasi.
7. Studi kasus - Pemilihan Vektor.

Beberapa materi yang dipelajari setelah UTS antara lain :

8. Keamanan Hayati Terapi Gen.
9. Studi Kasus - Keamanan Hayati Terapi Gen.
10. Bioetika dalam Terapi Gen.
11. Studi Kasus - Bioetika dalam Terapi Gen.
12. Studi Kasus - Aplikasi Terapi Gen.
13. Studi Kasus - Edukasi Pasien Terapi Gen.
14. Mapping konsep Terapi Gen.

2. Persentase penilaian.

Kita akan melakukan perkuliahan dengan beberapa metode, yaitu perkuliahan secara daring/jarak jauh, tanya jawab/diskusi, tugas, kuis dan evaluasi berupa, UTS dan UAS. Penilaian yang diberikan berasal dari kuis, tugas dan evaluasi dengan persentase sebagai berikut :

- Tugas : 25%
- Kuis : 5%
- UTS : 30%
- UAS : 35%.

Hasil akhir penghitungan dari penilaian ini akan menjadi nilai akhir yang akan digunakan dalam penentuan Indeks Prestasi Semester (IPS) dan Indeks Prestasi Kumulatif (IPK). Oleh karena itu, harap diperhatikan baik-baik dalam perkuliahan kali ini.

3. Referensi yang digunakan.

Perkuliahan Terapi Gen kali ini menggunakan referensi-referensi yang dapat digunakan. Mahasiswa dibebaskan untuk menggunakan sumber referensi yang digunakan, bisa berupa buku cetak, buku digital (e-book), jurnal penelitian, berita, artikel hasil pemikiran pakar atau sumber pembelajaran di dunia maya. Namun, demikian harus diperhatikan bahwa penulis dari sumber-sumber referensi ini haruslah individu atau institusi yang dapat dipertanggungjawabkan hasil tulisannya. Contoh referensi yang bisa digunakan antara lain :

- Gene Therapy-Developments and Future Perspectives (2001), Prof. Chunsheng Kang (Ed.), ISBN: 978-953-307-617-1, InTech.

4. Mengenal Terapi Gen.

Jika kita mendengar tentang kata “terapi” maka yang ada di dalam benak kita adalah “pengobatan terhadap suatu penyakit”. Hal ini betul, dan kita sudah mengenal berbagai macam obat yang dapat kita gunakan sebagai terapi. Bahkan kita juga selalu menyediakan obat-obatan tertentu di rumah untuk keadaan darurat. Sehingga jika mengalami gejala suatu penyakit maka kita akan lebih mudah sembuh.

Tetapi apa sebenarnya yang disebut dengan **terapi gen**? Apakah ini adalah sejenis obat seperti obat-obatan kimia yang sudah sering kita lihat? Apakah kita dapat menyediakannya untuk keadaan darurat di rumah? Atau apakah kita bisa menggunakannya untuk semua penyakit? Masih pertanyaan yang dapat berlanjut mengenai terapi gen ini.

Dilihat dari kata **gen** pada kata terapi gen, mungkin sebagian besar kalian sudah dapat menebak, bahwa gen digunakan dalam terapi ini. Tepat! Memang hal itulah yang terjadi. Tetapi bagaimana caranya gen bisa digunakan dalam terapi? Nah, hal inilah yang akan kita pelajari dalam perkuliahan ini selama satu semester. Selain itu, seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa hal-hal lain yang berkaitan dengan terapi gen, seperti keamanan hayati (biosafety) dan bioetik juga akan kita pelajari. Untuk dapat memudahkan kalian dalam memahami terapi gen kita juga akan banyak mendiskusikan mengenai studi kasus atau suatu proyek tugas bersama dalam perkuliahan ini.



Gambar 1. Apakah terapi gen sama dengan terapi dengan obat-obatan kimia?

(sumber: Photo by Myriam Zilles on Unsplash)

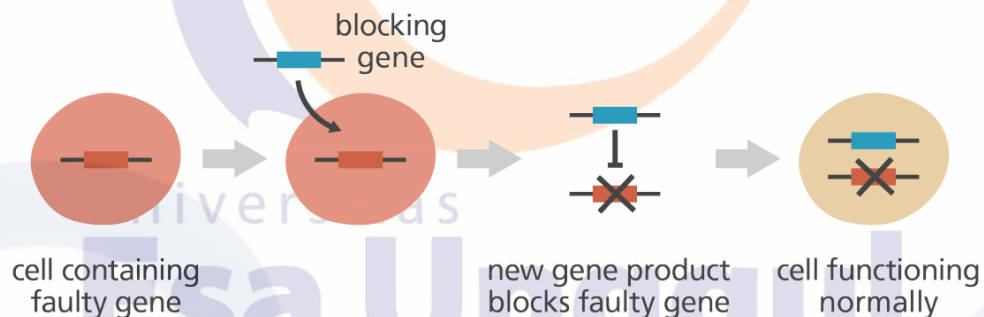
Seperti telah dijelaskan sebelumnya bahwa terapi gen berkaitan dengan pengobatan suatu penyakit. **Terapi gen** adalah suatu kegiatan memasukkan gen ke dalam tubuh pasien, untuk pengobatan penyakit yang dideritanya. Masih banyak terapi gen ini yang sifatnya masih tahap uji coba ke pasien, sehingga ada yang menyebutkan bahwa terapi gen ini sifatnya eksperimental.

Beberapa tindakan atau metode yang dilakukan pada terapi gen antara lain adalah :

1. Memasukkan gen yang sudah di-edit untuk menggantikan gen yang mengalami mutasi
2. Menonaktifkan gen yang diduga berperan dalam kejadian suatu penyakit
3. Memasukkan gen yang baru ke dalam tubuh manusia.

Dikarenakan terapi ini menggunakan gen atau memanipulasi gen yang ada pada tubuh manusia, maka keamanan terapi gen pada pasien sangat diperhatikan. Hal inilah yang menyebabkan sebagian besar terapi gen masih dalam penelitian dan uji coba pada pasien.

Gene inhibition therapy

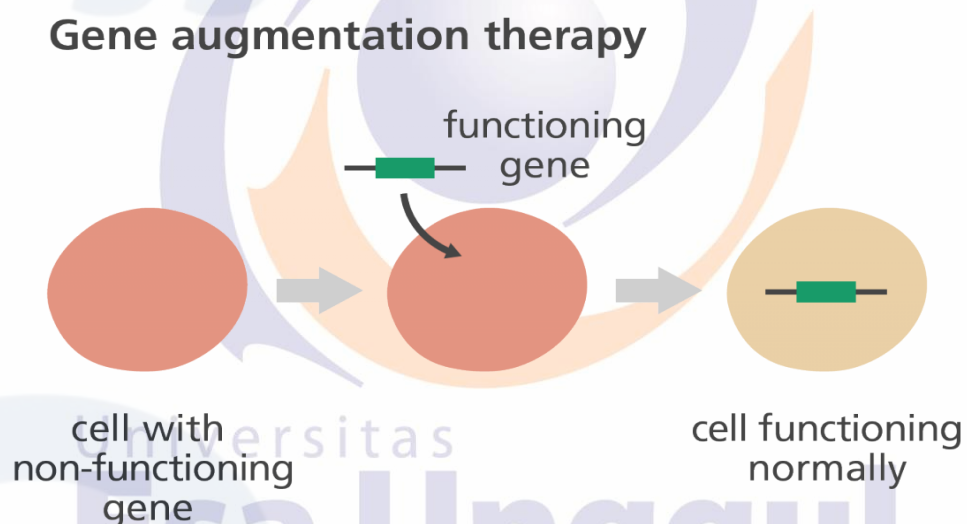


Gambar 2. Salah satu metode terapi gen dengan cara memasukkan gen baru ke dalam sel untuk menggantikan gen lama yang salah atau rusak. (sumber: <https://www.yourgenome.org>).

Pada gambar 2, terdapat penggambaran secara sederhana salah satu metode yang dilakukan dalam proses terapi gen yaitu terapi dengan penghambatan gen yang salah atau rusak. Gen yang salah di sini artinya dia memiliki sekuen yang bermutasi sehingga tidak dapat melaksanakan fungsi gen dengan baik. Secara teori, gen yang mengandung sekuen yang benar akan dimasukkan ke dalam tubuh

kemudian gen ini dapat masuk ke dalam sel dan menghambat proses ekspresi gen yang salah. Sehingga diharapkan gen yang baru inilah yang dapat terekspresi dan berfungsi baik. Efeknya pada pasien adalah adanya kesembuhan terhadap penyakit yang disebabkan oleh gen yang rusak tadi. Karena adanya mekanisme penghambatan ekspresi gen, maka metode terapi gen ini disebut **gene inhibition therapy**.

Metode lain yang bisa dilakukan adalah memasukkan gen ke dalam sel. Pada metode ini, pasien tidak memiliki gen tertentu atau gen yang tidak berfungsi dan ternyata hal ini berperan dalam terjadinya suatu penyakit. Maka, hal ini dapat diatasi dengan memasukkan gen ke dalam sel. Diharapkan gen baru ini akan terekspresi di sel dan membantu penyembuhan penyakit yang diderita oleh pasien. Metode ini disebut dengan **gene augmentation therapy**.



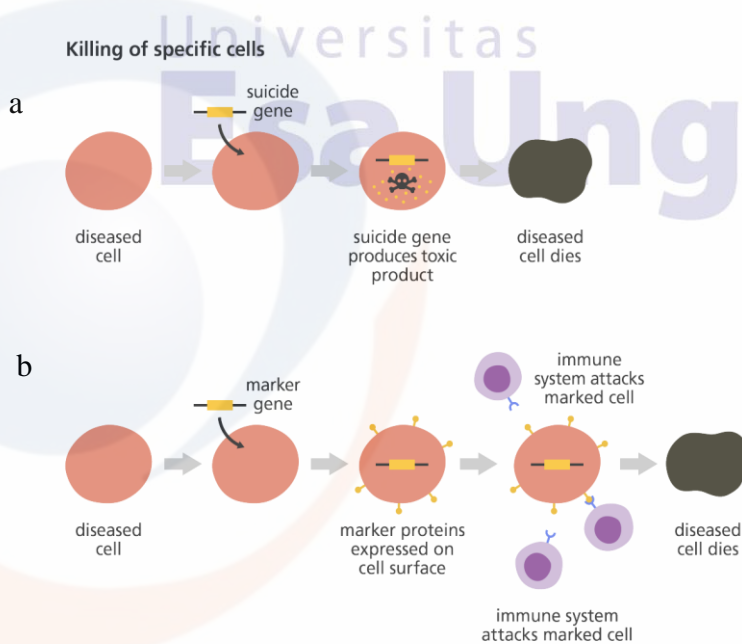
Gambar 3. Terapi gen dengan metode memasukkan gen baru ke dalam sel yang memiliki gen lama yang tidak ada atau tidak berfungsi pada sel, (sumber: <https://www.yourgenome.org>).

Dari kedua metode ini kalian bisa mendapatkan gambaran seperti apakah terapi gen itu. Metode terapi gen ini bisa dikembangkan dan disesuaikan dengan penyakit yang diderita oleh pasien. Pada penyakit kanker misalnya, terdapat berbagai macam pengobatan yang telah dilakukan kepada pasien dan beberapa di antaranya memberikan kesembuhan, ada pula yang tidak. Banyak faktor yang

mempengaruhi keberhasilan suatu terapi pada pasien kanker. Oleh karena itu berbagai macam metode pengobatan terus dikembangkan untuk melawan penyakit kanker. Seperti terapi gen salah satunya. Hal ini berdasarkan adanya berbagai penelitian bahwa salah satu penyebab terjadinya kanker adalah karena tidak berfungsinya atau mutasi pada gen tertentu. Hal ini akan kita bahas lebih lanjut.

Pengembangan metode terapi gen untuk penyakit kanker bisa berupa memasukkan gen tertentu yang bersifat “toksik” ke dalam sel kanker. Artinya bahwa gen ini akan mengekspresikan protein yang diketahui dapat bersifat racun bagi sel kanker, sehingga sel kanker akan mati (Gambar 4a). Hal yang penting diperhatikan adalah bahwa gen “toksik” ini tidak membunuh sel non kanker. Poin inilah yang sangat diperlukan dalam pengobatan kanker.

Pengembangan terapi gen untuk pengobatan kanker lainnya yaitu dengan memasukkan gen yang bisa mengekspresikan protein penanda (*marker*). Protein ini akan diekspresikan pada sel kanker tetapi tidak pada sel non kanker, sehingga disebut penanda kanker. Karena sel mengekspresikan penanda kanker, maka sel-sel respon imun dapat mengenali sel kanker dan membunuh sel tersebut (Gambar 4b). Hal ini juga penting diperhatikan, karena sel kanker merupakan sel pasien yang mengalami kelainan dalam pembelahannya. Hal ini sering tidak dapat dikenali oleh sel-sel imun, karena sel kanker bukan berasal dari patogen seperti mikroba atau protozoa.



Gambar 4. Metode terapi gen yang bisa dikembangkan untuk terapi kanker (sumber: <https://www.yourgenome.org>).

Seperti itulah gambaran terapi gen yang dilakukan pada pasien. Namun, mengapa ada terapi gen? Apa yang mendasarinya? Apakah obat-obat dan terapi yang lain tidak mencukupi untuk pengobatan penyakit?

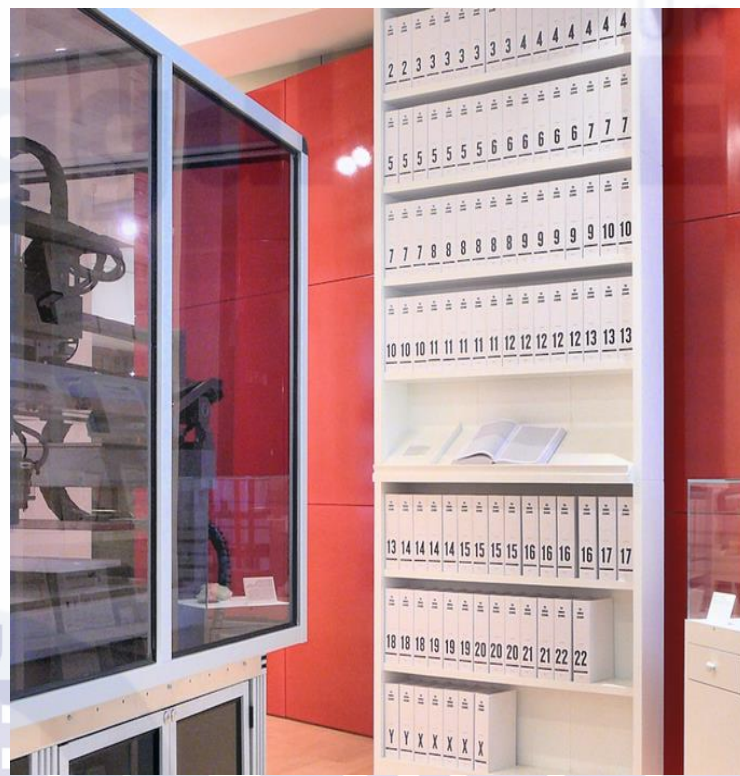
Mari kita kilas balik lagi pada suatu penelitian dan sekaligus proyek besar yang dilakukan pada tahun 1990 yang melibatkan peneliti dari lintas negara yang disebut **Human Genome Project (HGP)**. Proyek multinasional ini bertujuan untuk memetakan gen pada kromosom manusia dan melihat bagaimana perannya dalam kehidupan manusia. Proyek ini selesai pada tahun 2003 dengan laporan yang diperbaiki selama beberapa tahun untuk menyempurnakan hasil analisis. Hasil dari proyek ini adalah keberhasilan memetakan 99% sekuen DNA manusia dengan akurasi 99.99% (National Health Institute, 2020).



Gambar 5. *Human Genome Project (HGP)* merupakan proyek multinasional yang bertujuan untuk memetakan sekuen genom manusia.

Hasil yang didapat dari proyek HGP ini sangat bermanfaat, salah satunya adalah untuk memetakan dan mengetahui adanya **gen-gen yang berperan dalam kejadian suatu penyakit**. Diketahui kemudian bahwa ada peran gen untuk terjadinya penyakit pada seorang pasien, sehingga tidak semua orang dapat mengalami gejala yang sama. Penyakit kanker adalah penyakit yang paling banyak keterkaitannya dengan adanya mutasi pada gen tertentu. Contohnya adalah kanker payudara. Saat ini diketahui bahwa terdapat 2 gen yang sangat berperan dalam kejadian kanker payudara, yaitu gen *BRCA1* dan *BRCA2*. Individu yang memiliki mutasi pada kedua gen ini memiliki kecenderungan besar untuk mengalami kanker

payudara. Sehingga, pada individu yang memiliki riwayat penyakit kanker payudara pada keluarga, dapat sedini mungkin memeriksa apakah dirinya memiliki mutasi pada gen *BRCA1* dan *BRCA2*. Hal ini berarti dapat membantu penanganan penyakit kanker payudara sedari dini sehingga mempermudah pengobatan dan persentase kesembuhannya juga besar. Inilah salah satu contoh peran dari gen terhadap kejadian penyakit. Terapi gen berangkat dari dasar yang sama, bahwa jika kita bisa memperbaiki gen yang rusak atau tidak berfungsi maka kita bisa memberikan kesembuhan kepada pasien.



Gambar 6. Cetakan pertama seri buku berisi sekuen gen manusia, hasil dari Human Genome Project. Buku ini disimpan pada Wellcome Collection, London (sumber: www.broadinstitute.org).

Terdapat contoh lain keterkaitan gen dengan penyakit, yaitu pada penyakit gangguan jantung kongenital pada bayi baru lahir akibat delesi gen pada kromosom 1q21.1 (Christiansen, 2004), dimana ini juga dibuktikan dari beberapa penelitian berikutnya. Pengobatan dengan terapi gen diharapkan dapat memberikan kesembuhan pada pasien dengan kelainan ini. Hal ini dikarenakan faktor risiko

terbesar dari penyakit ini adalah adanya kelainan gen, bukan karena infeksi dari patogen tertentu.



ILLUSTRATION: PIXOLOGICSTUDIO/SCIENCE SOURCE

Gambar 7. Penyakit jantung kongenital pada bayi baru lahir memiliki keterkaitan erat dengan adanya delesi gen pada kromosom 1q21.1.

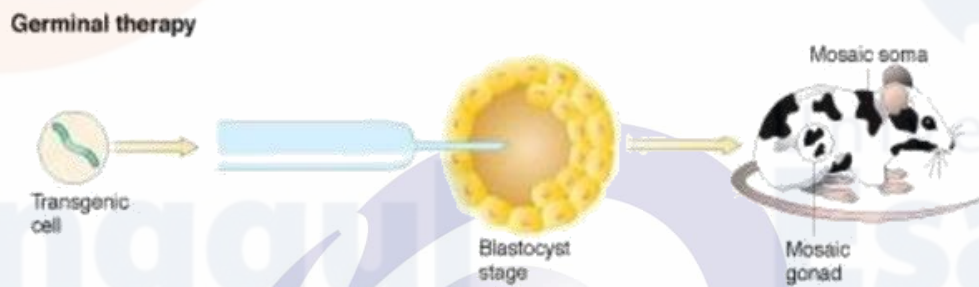
Nah, kita sudah mengetahui bahwa ada keterkaitan antara gen dengan suatu penyakit. Berangkat dari fakta ini, maka terapi gen diharapkan dapat menjadi salah satu pengobatan penyakit ini. Berdasarkan jenis selnya, maka terapi gen dapat dibedakan menjadi 2 macam, yaitu :

1. *Germline gene therapy* (terapi gen pada sel-sel *germline*).
2. *Somatic gene therapy* (terapi gen pada sel-sel somatik).

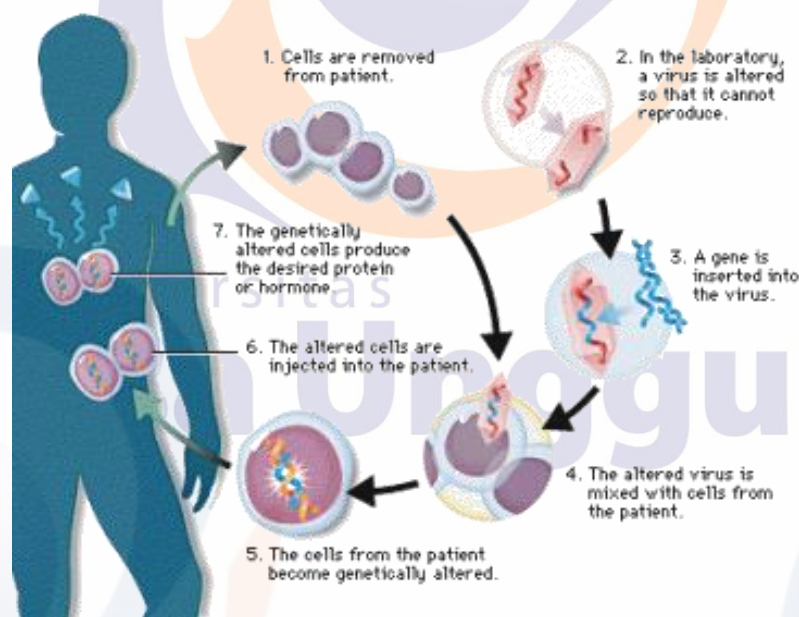
Germline gene therapy adalah suatu terapi gen yang dilakukan pada sel-sel sperma, sel-sel telur atau sel-sel telur yang telah terfertilisasi (Gambar 8). Mengapa dilakukan pada sel-sel ini? Hal ini ditujukan agar perubahan yang terjadi bisa diturunkan ke calon individu yang akan terbentuk. Bagaimana menurut kalian untuk tipe terapi gen ini? Secara global, metode terapi gen ini masih ditolak dan terlarang karena adanya alasan etik. Hal ini akan kita pelajari lebih lanjut pada saat kita membahas mengenai bioetika dalam terapi gen.

Somatic gene therapy merupakan metode terapi gen yang dilakukan pada sel-sel tubuh, sehingga perubahan yang terjadi tidak diturunkan kepada keturunan individu. Hal ini berkebalikan dengan terapi gen sel-sel somatik sehingga

lebih aman bagi pasien. Karakteristik lainnya dari metode terapi gen ini adalah masa kerja gen yang pendek (*short-lived*) karena sel target selalu mengalami apoptosis dan digantikan oleh sel baru. Hal lainnya adalah proses memasukkan gen ke dalam sel target yang tidak mudah, karena gen harus memiliki “pengantar” (*gene delivery*) untuk masuk hingga ke inti sel. Hal ini akan kita pelajari lebih lanjut pada pembahasan mengenai *gene delivery*.



Gambar 8. Penggambaran proses *germline gene therapy* yang dilakukan pada sel embrio pada tahap blastosis, menghasilkan individu transgenik.

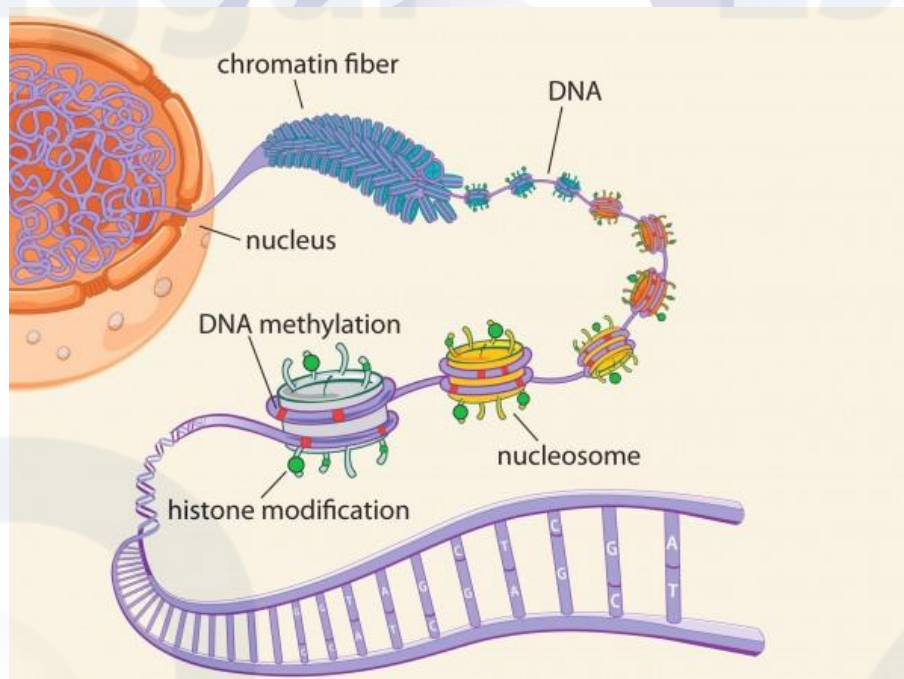


Gambar 9. Penggambaran *somatic gene therapy* pada pasien. (sumber: Patil et al, 2012).

Demikianlah pendahuluan mengenai terapi gen, apa yang mendasarinya, macam-macamnya dan metode yang digunakan. Kita akan melihat sekarang bahan-bahan pembelajaran dalam satu semester ini.

5. Overview Bahan Pembelajaran.

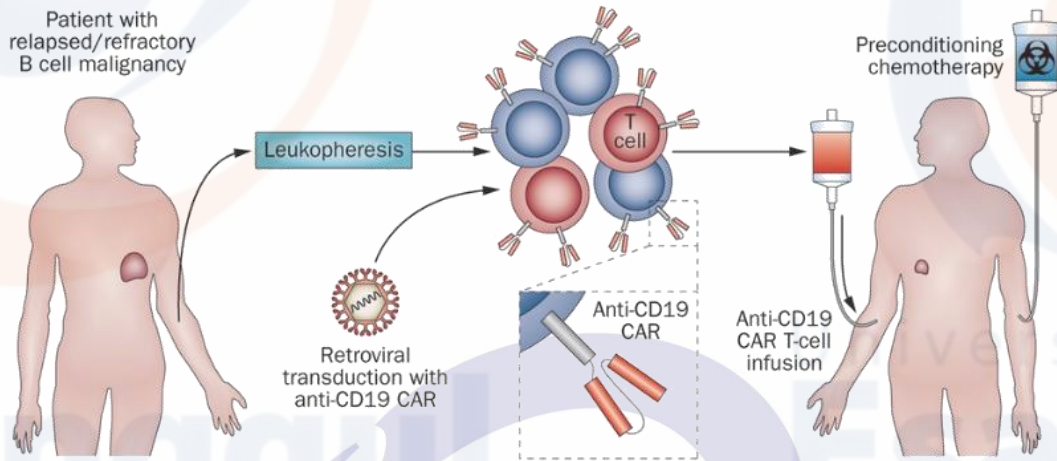
Pada pertemuan pertama ini kita sudah mengenal apa itu terapi gen. Pada pertemuan kedua kita akan membahas mengenai **epigenom**. Apa itu epigenom? Bagaimana hal ini terjadi pada makhluk hidup dan apa dampaknya bagi makhluk hidup? Hal-hal inilah yang akan kita bahas di pertemuan kedua. Epigenom akan kita ketahui juga memiliki keterkaitan dengan penyakit. Sehingga, hal ini juga menjadi pembahasan penting dalam terapi gen.



Gambar 10. Epigenom memiliki keterkaitan dengan beberapa penyakit, berdasarkan data dari berbagai penelitian. (sumber: www.broadinstitute.org).

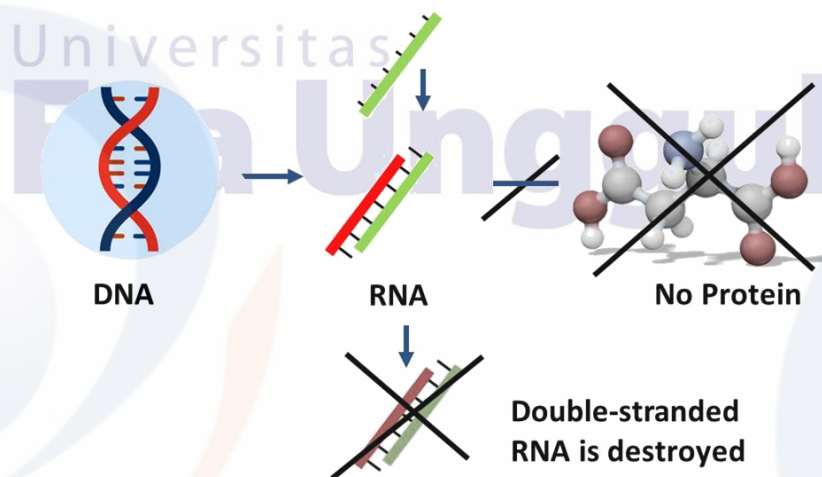
Pertemuan selanjutnya kita akan mulai belajar lebih mendalam mengenai teknik-teknik yang dilakukan pada terapi gen. Pertama adalah mengenai **imunoterapi**. Pada pembahasan mengenai imunoterapi ini kita akan belajar mengenai apa itu imunoterapi, bagaimana tekniknya dan apa manfaatnya. Selain itu kita akan memahami mengapa imunoterapi sering dimasukkan dalam pembahasan

mengenai terapi gen. Kita juga akan menganalisis kira-kira hal-hal apa sajakah yang perlu diperhatikan dalam imunoterapi.



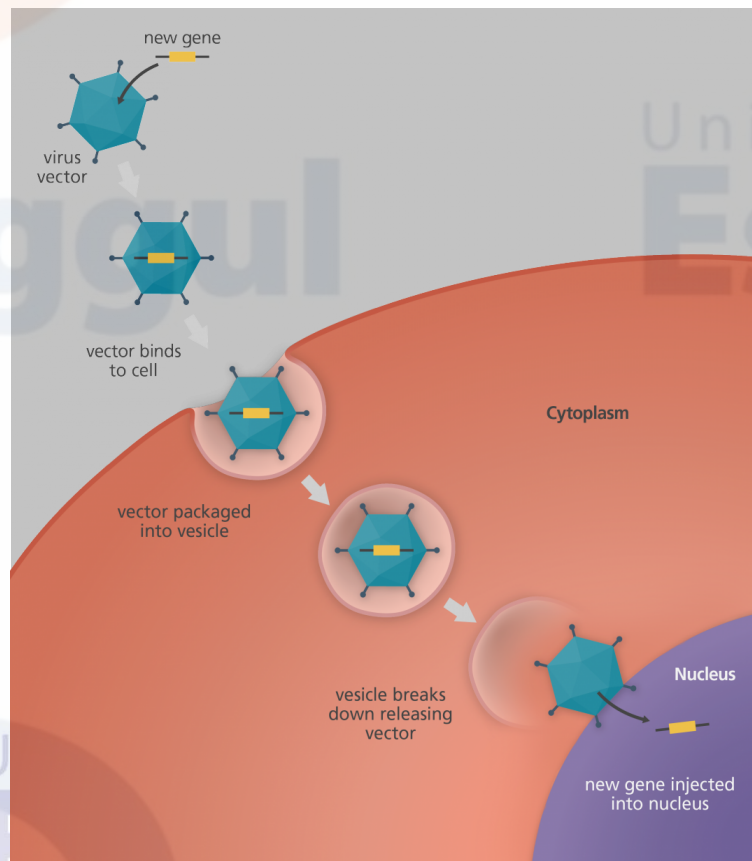
Gambar 11. Imunoterapi merupakan salah satu metode pengobatan yang sering dibahas dalam terapi gen. (sumber: www.Labiotech.eu).

Teknik lain yang akan kita bahas dalam terapi gen adalah RNA interference (RNAi). Ini adalah teknik yang sedang hangat diperbincangkan dan menjadi teknik yang menjanjikan dalam terapi gen. Kita akan mempelajari apa itu RNAi, bagaimana metodenya dan bagaimana aplikasinya.



Gambar 12. RNA interference (RNAi) adalah salah satu teknik yang digunakan dalam terapi gen.

Masuknya gen ke dalam sel bukanlah suatu yang mudah. Hal ini dikarenakan adanya sistem pertahanan tubuh pada manusia. Gen memerlukan suatu “pengangkut” yang dapat mengantarkannya ke dalam inti sel. Sistem pengantaran gen ini akan kita bahas di pertemuan selanjutnya mengenai *gene delivery*. Apa saja yang bisa menjadi pengantar gen dan apa keunggulan serta kelemahannya akan kita bahas di sini.



Gambar 13. Gene delivery akan mengantarkan gen ke dalam sel target dalam terapi gen. (sumber: www.yourgenome.org).

Hal-hal lain yang akan dibahas dalam perkuliahan kita adalah keamanan hayati dan bioetika. Keamanan hayati sangat penting, mengingat bahwa ini salah satu metode terapi yang seharusnya dapat menjadi pengobatan bagi individu bukan sebaliknya, atau bahkan dapat membahayakan nyawa pasien penerima terapi gen. Sedangkan bioetika dalam terapi gen akan mengawal pelaksanaan terapi gen agar

sesuai kaidah-kaidah yang berlaku di masyarakat. Jangan sampai ada pihak-pihak tertentu yang dapat memanfaatkan terapi gen untuk kepentingan yang tidak baik.

Demikianlah pembelajaran kita pada pertemuan pendahulaun ini. Semoga dapat menjadi penyemangat dalam pertemuan-pertemuan berikutnya.

C. Latihan

- a. Apakah terapi gen itu?
- b. Berdasarkan sel targetnya, maka terapi gen dapat dibedakan menjadi...

D. Kunci Jawaban

- a. Suatu metode memasukkan gen ke dalam sel individu untuk tujuan terapi.
- b. Menjadi 2, yaitu *somatic* dan *germline gene therapy*.

E. Daftar Pustaka

1. Christiansen, J et al. 2004. Chromosome 1q21.1 Contiguous Gene Deletion is Associated with Congenital Heart Disease. *Circulation Research*. 94(11): 1429-1435.
2. Patil, et al. 2012. Review Article on Gene Therapy. *International Journal of Genetics*. 4(1): 74-77.
3. www.yourgenome.org.
4. Gene Therapy Developments and Future Perspectives. 2001. Prof. Chunsheng Kang (Ed.), ISBN: 978-953-307-617-1, InTech.