



**MODUL TERAPI GEN
(IBP 641)**

**MODUL SESI KE-8
KEAMANAN HAYATI DALAM TERAPI GEN**

**DISUSUN OLEH
Dr.Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed**

Universitas
Esa Unggul

**UNIVERSITAS ESA UNGGUL
2021**

KEAMANAN HAYATI DALAM TERAPI GEN

A. Tujuan

Setelah mengikuti perkuliahan pada sesi ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Mahasiswa mengetahui beberapa kasus terapi gen yang sudah diaplikasikan pada pasien.
2. Mahasiswa menjelaskan pentingnya keamanan hayati pada terapi gen.
3. Mahasiswa menyebutkan hal-hal yang perlu diperhatikan pada terapi gen terkait keselamatan pasien.
4. Mahasiswa menyebutkan beberapa langkah untuk menjaga terapi gen aman diberikan pada pasien.
5. Mahasiswa dapat menganalisis apakah suatu metode terapi gen aman diberikan pada pasien.

B. Uraian dan Contoh

Selamat datang kembali dalam perkuliahan kita! Pada pertemuan kali ini kita akan membahas mengenai “**Keamanan Hayati dalam Terapi Gen**”. Ya, setelah beberapa waktu lalu kita membahas mengenai teori dasar mengenai terapi gen, maka kali ini kita akan membahas hal-hal yang berkaitan dengan aplikasi terapi gen tersebut pada pasien. Apa saja yang perlu diperhatikan? Pertama adalah memastikan bahwa terapi gen itu **aman** bagi pasien. Tetapi aman yang seperti apa ya? Mungkin juga ada pertanyaan apakah terapi gen ini perlu diberikan ke pasien? Untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan tersebut dan juga pertanyaan-pertanyaan lain yang mungkin muncul, maka mari kita mempelajari keamanan hayati dalam terapi gen. Mengapa dinamakan keamanan hayati? Karena komponen-komponen yang digunakan dan aplikasi terapi gen menggunakan bagian dari atau makhluk hidup.

Kasus 1 : Ashanti de Silva

Mungkin sebagian besar dari kalian masih asing mendengar nama Ashanti de Silva. Namun, dalam dunia terapi gen, nama Ashanti de Silva sangat

terkenal karena menjadi orang pertama yang mendapatkan terapi. Mari kita baca sejarahnya.

Ashanti de Silva merupakan penderita defisiensi kekebalan tubuh yang diakibatkan adanya kekurangan gen ADA (*Adenosine Deaminase*) dalam tubuhnya. Penyakit defisiensi imunitas yang diderita Ashanti termasuk dalam penyakit SCID (*Severe Combined Immunodeficiency Deficiency*). Penderita penyakit ini akan mengalami penurunan fungsi komponen respon imun, sehingga mudah sekali terinfeksi dan dapat mengancam jiwa. Gen ADA sendiri berfungsi untuk menghasilkan enzim adenosin deaminase yang sangat penting dalam menjaga fungsi sel limfosit yang berperan dalam respon kekebalan tubuh, sehingga defisiensi gen ADA sangat berpengaruh dalam respon imun penderita melawan penyakit.



Gambar 1. Ashanti de Silva menderita penyakit langka berupa defisiensi respon imun karena ketiadaan gen ADA (*Adenosine Deaminase*) dalam tubuhnya.

Ashanti terdiagnosis penyakit ini sejak berumur 2 tahun. Penyakit yang diderita Ashanti masih lebih ringan dibandingkan dengan bentuk penyakit SCID lain yang diderita oleh David Vetter sang “Bubble Boy”. Masih ingatkah kalian akan cerita David Vetter? Ashanti de Silva sendiri, setelah terdiagnosis, mendapatkan perawatan berupa penggunaan PEG-ADA (Polyethylene-glycol modified Adenosine deaminase). Namun, perawatan ini semakin lama semakin tidak efektif. Jadi, Ashanti memerlukan suatu terapi yang menjaga agar enzim ADA tetap ada di dalam tubuhnya. Jika tidak, maka penyakit ini dapat mengakibatkan

kematian bagi Ashanti. Orang tuanya kemudian bertemu dengan seorang peneliti dan dokter bernama French Anderson, M.D yang menawarkan metode terapi gen untuk perawatan Ashanti. Dokter Anderson telah melakukan penelitian metode ini bersama koleganya bernama R. Michael Blaesse, M.D dan hasilnya memberikan harapan bagi para calon pasien penerimanya. Kedua orang tua Ashanti setuju dengan tawaran dokter Anderson mengingat kemungkinan terapi inilah yang dapat menyelamatkan hidup Ashanti dan keterbatasan metode perawatan yang lain. Metode terapi gen yang dilakukan pada Ashanti adalah dengan memasukkan sel limfosit T yang telah mengalami modifikasi sehingga membawa gen ADA. Metode gene delivery yang digunakan adalah menggunakan vektor retrovirus yang dilemahkan. Harapannya adalah sel limfosit ini akan menghasilkan gen-gen ADA di dalam tubuh Ashanti. Meskipun percobaan terapi gen pada Ashanti tidak lepas dari kritik, namun akhirnya pada 14 September 1990, Ashanti menjalani proses terapi gen pertama di dunia.



Gambar 2. Ashanti de Silva bersama dokter French Anderson yang memimpin terapi gen terhadapnya (sumber: www.pbs.org).

Terapi gen yang diikuti oleh Ashanti berhasil. Tidak terdapat efek samping yang membahayakan pada Ashanti. Hal yang paling menggembirakan dari proses terapi ini adalah Ashanti dapat tumbuh normal dan sehat. Kasus Ashanti de

Silva adalah contoh keberhasilan terapi gen, sampai sekarang dikenang sebagai langkah awal bagi perkembangan terapi gen.



Gambar 3. Ashanti de Silva (kiri) beserta Michael Blaesse, M.D (tengah) dan seorang penerima terapi gen lain, Cindy Kisik (kanan), menghadiri konferensi nasional Immune Deficiency Foundation (IDF) pada tahun 2013 (sumber: <https://primaryimmune.org/>).

Kasus 2 : Jesse Gelsinger

Jesse Gelsinger adalah seorang penderita penyakit langka yang disebut defisiensi *Ornithin Transcarbamylase* (OTC). *Ornithin Transcarbamylase* sendiri adalah enzim yang dapat mengurai amonia yang merupakan hasil pemecahan protein. Kadar amonia yang tinggi dalam darah dapat bersifat racun bagi tubuh. Penderita defisiensi OTC dapat mengalami gangguan fungsi tubuh terutama pada jaringan saraf. Sebagian besar penderita defisiensi OTC meninggal beberapa waktu setelah dilahirkan. Penyakit ini lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan, karena penyakit defisiensi OTC terkait dengan mutasi gen OTC pada kromosom X. Beberapa kasus defisiensi OTC dapat disembuhkan melalui transplantasi hati tetapi hal ini juga berisiko tinggi pada pasien yaitu dapat mengakibatkan kematian. Selain itu beberapa pasien defisiensi OTC yang telah mengalami transplantasi hati juga memerlukan obat imunosupresi yang diminum

secara terus menerus. Gelsinger merupakan pasien defisiensi OTC yang dapat bertahan hidup dengan melaksanakan diet protein yang ketat pada makanannya.

Gelsinger kemudian secara sukarela mengikuti uji klinis terapi gen untuk penyakit defisiensi OTC yang dilakukan di The Institute for Human Gene Therapy of The University of Pennsylvania. Pada uji klinis ini dilakukan dengan memasukkan vektor adenovirus yang membawa gen OTC fungsional ke dalam organ hati penderita. Pada tanggal 13 September 1999, Gelsinger menerima injeksi terapi gen ke organ hatinya. Tanpa dinyana, tubuh Gelsinger kemudian merespon vektor adenovirus yang diterimanya dan mengakibatkan peradangan di seluruh tubuhnya (*systemic inflammation*) dan kegagalan multi organ pada tubuhnya. Gelsinger berada dalam kondisi koma dan kemudian meninggal 98 jam setelah menerima injeksi vektor tersebut. Kasus Jesse Gelsinger dikenal sebagai salah satu contoh perlunya analisis keamanan dan bioetika terhadap prosedur terapi gen.



Gambar 4. Jesse Gelsinger.

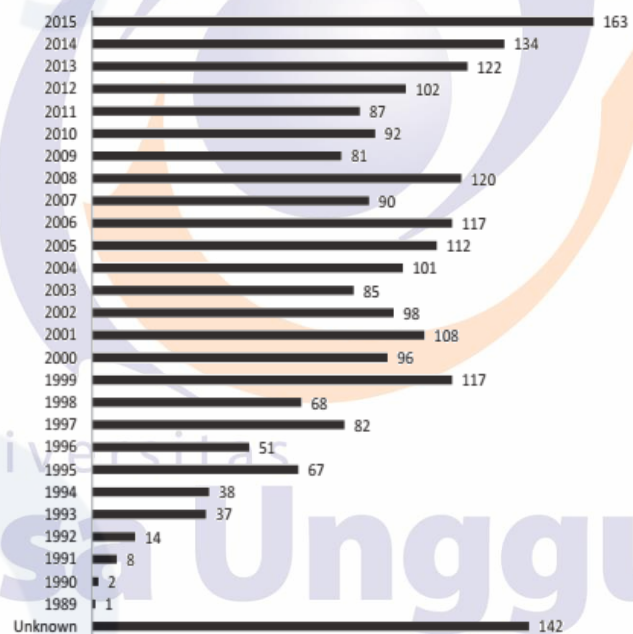
“Apakah terapi gen itu aman?”

“Apakah manfaat terapi gen itu sebanding dengan risikonya?”

Itu adalah pertanyaan-pertanyaan yang dapat muncul ketika kita mempelajari beberapa kasus terapi gen, baik yang berakhir dengan kesuksesan maupun yang berakhir dengan hasil yang kurang baik. Di sisi lain terdapat

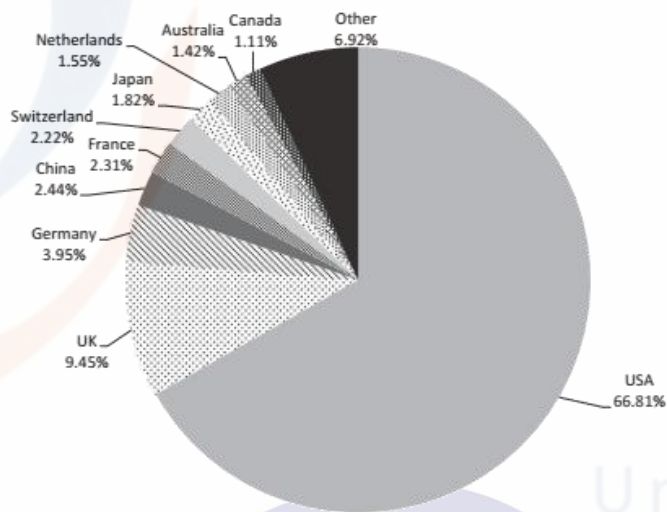
kebutuhan yang mendesak akan pentingnya metode terapi efektif bagi pasien, yang dapat membantu penanganan penyakit-penyakit terkait gen. Sehingga dapat mengurangi tingkat kematian dan kesakitan.

Beberapa fakta diperoleh dari pengembangan terapi gen ini. Dikutip dari artikel “Gene Therapies Development: Slow Progress and Promising Prospect” yang ditulis oleh Hanna dkk, terdapat hal-hal menarik yang merupakan potret perkembangan terapi gen dari tahun 1989 hingga 2015. Beberapa hal tersebut antara lain adanya peningkatan jumlah uji klinis gen terapi dari tahun ke tahun. Meskipun berfluktuatif hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak pihak yang tertarik untuk mengembangkan terapi gen terutama dari pihak industri farmasetika. Fluktuasi jumlah uji klinis ini disebabkan adanya beberapa kasus berat dari uji klinis yang dapat menghentikan sementara suatu proses uji klinis.



Gambar 5. Jumlah uji klinis terapi gen periode 1989 - 2015. Nampak terjadi peningkatan meskipun fluktuatif (sumber: Hanna et al, 2017).

Selain itu diketahui terdapat beberapa negara yang mengikuti uji klinis terapi gen ini. Setidaknya ada 36 negara yang telah melakukan uji klinis terapi gen. Negara Amerika Serikat merupakan negara yang mendominasi dalam jumlah uji klinis yang dilakukan. Hal ini tentu tidak mengherankan karena negara ini memang dikenal sebagai salah satu negara yang maju di bidang teknologi kesehatan.



Gambar 6. Persentase negara-negara yang melaksanakan uji klinis untuk terapi gen. Negara Amerika Serikat terlihat mendominasi jumlah uji klinis ini (sumber: Hanna et al, 2017).

Sebagian besar uji klinis yang dilakukan untuk terapi gen disetujui untuk proses uji. Hal ini terlihat pada Tabel 1. Bahwa sekitar 72% uji klinis masih berjalan, sekitar 25% tidak dilanjutkan (*closed*). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat potensi besar dalam terapi gen sebagai salah satu metode pengobatan.

Tabel 1. Status dari uji klinis terapi gen yang diajukan.

	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase II/III	Phase III	Phase IV	Single subject	Total
Open	970 (57.81%)	327 (19.49%)	288 (17.16%)	15 (0.89%)	71 (4.23%)	2 (0.12%)	5 (0.30%)	1,678 (71.86%)
Closed	337 (58.10%)	129 (22.24%)	96 (16.55%)	7 (1.21%)	11 (1.90%)	-	-	580 (24.83%)
Withdrawn	12 (42.86%)	8 (28.57%)	8 (28.57%)	-	-	-	-	28 (1.20%)
On clinical hold	3 (42.86%)	3 (42.86%)	1 (14.28%)	-	-	-	-	7 (0.30%)
Conditional approval	9 (60.00%)	1 (6.67%)	5 (33.33%)	-	-	-	-	15 (0.64%)
Canceled	-	2 (33.33%)	1 (16.67%)	1 (16.67%)	2 (33.33%)	-	-	6 (0.26%)
Under review	10 (66.67%)	3 (20.00%)	1 (6.67%)	-	1 (6.67%)	-	-	15 (0.64%)
Submission not completed	2 (33.33%)	1 (16.67%)	2 (33.33%)	-	1 (16.67%)	-	-	6 (0.26%)
Total	1,343 (57.52%)	474 (20.30%)	402 (17.21%)	23 (0.99%)	86 (3.68%)	2 (0.09%)	5 (0.21%)	2,335 (100.00%)

(Sumber: Hanna et al, 2017).

Kanker sebagai salah satu penyakit yang memiliki angka kematian yang tinggi menjadi target penyakit yang paling banyak disasar dari pengembangan terapi gen ini. Ini terlihat pada tabel 2, bahwa berbagai macam kanker telah menjadi

target terapi gen yang sedang dikembangkan (64,41%). Diketahui bahwa kanker merupakan penyakit dengan berbagai faktor pencetus. Bahkan penelitian kanker terus berlangsung hingga sekarang. Berdasarkan hasil HGP untuk memetakan gen manusia, diketahui bahwa terdapat keterkaitan antara gen dengan kejadian. Hal inilah yang memicu banyak sekali penelitian mengenai terapi gen untuk menyembuhkan kanker. Di sisi lain, industri farmasi juga melihat hal ini sebagai peluang untuk menghasilkan produk baru yang memiliki permintaan tinggi di pasar. Sehingga, terjadi gayung bersambut antara kebutuhan akademik, pasar dan industri. Selain kanker, jenis penyakit lain yang menjadi target terapi gen adalah penyakit yang diakibatkan tidak berfungsinya satu gen dalam tubuh yang ternyata terkait dengan kejadian suatu penyakit (*monogenic diseases*).

Tabel 2. Fase-fase uji klinis terapi gen yang berlangsung 1989 - 2015.

	Cancer diseases	Cardiovascular diseases	Gene marking	Healthy volunteers	Infectious diseases	Inflammatory diseases	Monogenic diseases	Neurological diseases	Ocular diseases	Others	Total
Phase I	886 (65.97%)	76 (5.65%)	42 (3.12%)	41 (3.05%)	106 (7.89%)	9 (0.68%)	128 (9.54%)	16 (1.19%)	14 (1.04%)	25 (1.86%)	1,343 (57.51%)
Phase I/II	273 (57.59%)	34 (7.17%)	5 (1.06%)	2 (0.43%)	44 (9.28%)	-	78 (16.45%)	15 (3.16%)	10 (2.11%)	13 (2.74%)	474 (20.29%)
Phase II	271 (67.41%)	50 (12.44%)	3 (0.75%)	8 (1.99%)	22 (5.47%)	5 (1.24%)	13 (3.23%)	12 (2.98%)	8 (1.99%)	10 (2.49%)	402 (17.22%)
Phase II/III	12 (52.17%)	7 (30.43%)	-	-	-	-	4 (17.40%)	-	-	-	23 (0.98%)
Phase III	57 (66.28%)	10 (11.63%)	-	2 (2.32%)	6 (6.98%)	-	6 (6.98%)	-	1 (1.16%)	4 (4.65%)	86 (3.68%)
Phase IV	2 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.08%)
Single subject	3 (60.00%)	-	-	-	-	-	2 (40.00%)	-	-	-	5 (0.21%)
Total	1504 (64.41%)	177 (7.58%)	50 (2.14%)	53 (2.27%)	178 (7.62%)	14 (0.60%)	231 (9.90%)	43 (1.84%)	33 (1.41%)	52 (2.22%)	2,335 (100.00%)

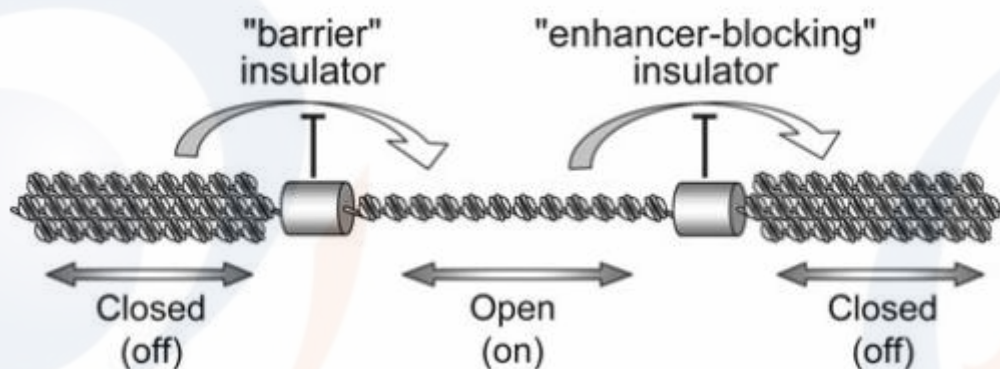
(Sumber: Hanna et al, 2017).

Menilik dari data-data di atas dan juga kebutuhan akan suatu terapi baru yang efektif, maka bisa disimpulkan kita memerlukan terapi gen yang **aman bagi penerimanya (pasien)**. Tentu saja ada hal-hal yang perlu diperhatikan dalam menjaga keamanan terapi gen tersebut. Pertama adalah adanya **mutasi pada gen (genotoksisitas) karena insersi**. Hal ini mungkin saja terjadi, sehingga diperlukan beberapa langkah-langkah untuk menghindarinya. Diketahui, bahwa pada umumnya mutasi ini terjadi jika insersi gen dilakukan pada daerah yang dekat dengan *promotor* maupun *enhancer* dari genom. Sehingga insersi pada daerah ini perlu dihindari. Pemetaan tempat insersi juga perlu dilakukan. Saat ini dengan

perkembangan ilmu bioinformatika hal ini bisa dibantu dengan perangkat lunak seperti Integration Map, SeqMap dan Quick Map. Perangkat lunak juga dapat digunakan untuk memprediksi proses transkripsi dan epigenom yang terjadi. Seperti dengan perangkat lunak Gene Ontology, Genomic and Bioinformatic dan lain-lain. Metode microarray juga dapat dimanfaatkan untuk mengkarakterisasi genom yang telah dimodifikasi.

Hal-hal lain yang bisa dilakukan untuk meminimalisasi genotoksisitas adalah dengan :

- 1) Pemilihan penggunaan vektor virus, dimana perlu digunakan vektor-vektor virus yang tidak dapat bereplikasi di dalam sel target.
- 2) Penggunaan vektor yang bisa melakukan inaktivasi sendiri (self-inactivation) di dalam sel.
- 3) Penggunaan vektor non virus. Meskipun vektor virus memiliki beberapa keunggulan, namun untuk memaksimalkan keamanan terapi gen bisa digunakan vektor non virus.
- 4) Penggunaan vektor baru. Ini terkait dengan hal sebelumnya mengenai penggunaan vektor non virus yang bisa memaksimalkan keamanan metode terapi gen.
- 5) Adanya chromatin insulator yang bisa digunakan untuk melindungi daerah gen target dari proses *enhancing* dari dan ke daerah-daerah di sekitar gen target.



Gambar 7. Mekanisme chromatin insulator sebagai “*barrier insulator*” mencegah proses *enhancing* dari daerah yang berdekatan, atau “*enhancer-blocking*” mencegah *enhancing* ke daerah berdekatan yang berbentuk heterokromatin

(sumber: Emery, 2011).

Selain itu terdapat pula hal-hal lain yang perlu diperhatikan dalam pengembangan terapi gen, yaitu :

- a) Menghasilkan terapi gen yang spesifik menuju ke sel target.
- b) Tidak menghasilkan virus baru, jika menggunakan vektor virus.
- c) Mengetahui respon imun terhadap gen baru (*transgene*) dan vektornya.
- d) Menghindarkan terjadinya mutasi pada *germ-line cell*.
- e) Menghindarkan penyebaran vektor ke seluruh tubuh yang berdampak buruk.

C. Latihan

- a. Mengapa perlu diperhatikan keamanan hayati dalam terapi gen?
- b. Apa yang menyebabkan Jesse Gelsinger mengalami dampak negatif dari terapi gen yang diterimanya?
- c. Apa itu genotoksisitas?

D. Kunci Jawaban

- a. Agar terapi gen yang dilakukan tidak menimbulkan efek negatif bagi penerimanya.
- b. Karena adanya respon imun yang bereaksi terhadap vektor adenovirus yang diterimanya.
- c. Mutasi yang disebabkan karena adanya insersi gen pada terpi gen.

E. Daftar Pustaka

1. Gene Therapy - Developments and Future Perspectives (2001), Prof. Chunsheng Kang (Ed.), ISBN: 978-953-307-617-1, InTech.
2. Emery, D.W. 2011. The Use of Chromatin Insulators to Improve The Expression and Safety of Integrating Gene Transfer Vector. *Hum. Gene Ther.* 22. 761-774.
3. Hanna, E, C. Rémuzat, P. Auquier, M. Toumi. 2017. Gene Therapy Development: slow progress and promising prospect. *J. Mark. Access Health Policy.* 5: 1265293.