

LITERATUR REVIEW: TERAPI GEN SEBAGAI ALTERNATIF PENGOBATAN PENYAKIT KANKER

Hana E Yuliani

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Windi P Firdhiana

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Selfi A Ningrum

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Titis D Vira

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Nurce Khasanah

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Atip Nurwahyunani*

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Corespondensi author email: atipnurwahyunan@upgris.ac.id

Endah Rita Sulistya Dewi

Program Studi Pendidikan Biologi, FMIPATI, Universitas PGRI Semarang

Abstract

Cancer has become one of the global health challenges that require innovative and effective solutions. Gene therapy has shown significant potential as a promising alternative in addressing cancer, transforming the traditional treatment paradigm that is limited. The goal of this article is to thoroughly examine the role of gene therapy as an alternative cancer treatment. The methods employed include a literature study with data analysis using qualitative content. More than 23 articles from 2012 to 2023 were used as literature sources. The research results indicate that the genetic engineering process in gene therapy technology includes the following steps: isolating the target gene, inserting the target gene into a transfer vector, transferring the insertion vector containing the target gene into the body requiring treatment, and transforming cells from the target organism. The target gene inserted into the body for treatment will be able to replace the function of abnormal disease-causing genes in patients. Another implementation of gene therapy in cancer treatment involves tumor suppressor genes, such as p53. Gene therapy has been used in cancer treatment for quite some time, including CAR-T gene therapy. CAR-T stands for chimeric antigen receptor T-cell therapy, where T cells are extracted from the patient and then genetically modified to recognize cancer cells, returning the modified T cells to the patient's body.

Keywords: Genetic, Cancer, Therapy.

Abstrak

Kanker telah menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang memerlukan solusi inovatif dan efektif. Terapi gen telah menunjukkan potensi besar sebagai alternatif yang menjanjikan dalam mengatasi kanker, mengubah paradigma pengobatan tradisional yang terbatas. Tujuan artikel ini adalah untuk mengkaji secara mendalam peranan terapi gen sebagai alternatif pengobatan kanker. Metode yang digunakan adalah studi literature dengan analisis data menggunakan konten kualitatif. Artikel literatur yang digunakan lebih dari 23 artikel pada tahun 2012 sampai 2023. Hasil penelitian menunjukkan bahwa proses rekayasa genetika dalam teknologi terapi gen meliputi langkah-langkah sebagai berikut: Isolasi gen target, masukkan gen target ke dalam vektor transfer, transfer vektor penyisipan yang berisi gen target ke dalam tubuh yang memerlukan pengobatan, transformasi sel dari organisme target. Gen target yang dimasukkan ke dalam tubuh untuk diobati akan mampu menggantikan fungsi gen penyebab penyakit abnormal pada pasien. Implementasi terapi gen lainnya pada pengobatan kanker yaitu dengan gen suppressor tumor (p53). Terapi gen sudah cukup lama digunakan dalam pengobatan kanker, salah satunya yaitu terapi gen CAR-T. CAR-T merupakan singkatan dari chimeric antigen receptor T-cell therapy, terapi ini melibatkan pengambilan sel T dari pasien yang kemudian memodifikasi genetik sel T untuk mengenali sel kanker, dan mengembalikan sel T yang telah dimodifikasi ke dalam tubuh pasien.

Kata Kunci : Gen, Kanker, Terapi

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi telah menghadirkan terobosan revolusioner dalam pengobatan penyakit kanker melalui terapi gen. Revolusi industri keempat ditandai dengan bersatunya beberapa teknologi dari tiga bidang independen, yaitu fisika, digital dan biologi. Bersatunya bidang ilmu tersebut memberikan “daya ledak” yang sangat besar terhadap kehidupan manusia, karena skala tantangannya tidak dapat dianggap remeh terutama dalam bidang bioteknologi kesehatan (Hayat, 2017).

Kanker telah menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang memerlukan solusi inovatif dan efektif. Kasus penyakit kanker diperkirakan meningkat sejalan dengan peningkatan jumlah penduduk dunia, usia, serta gaya hidup yang semakin tidak sehat (Torre et al., 2015).

Terapi gen telah menunjukkan potensi besar sebagai alternatif yang menjanjikan dalam mengatasi kanker, mengubah paradigma pengobatan tradisional yang terbatas. Menurut (Widyastuti, 2017) menyatakan bahwa Terapi gen dapat digunakan untuk terapi penyakit, baik yang bersifat genetis maupun yang bukan. Adanya terapi gen memberikan pilihan lain bagi penderita penyakit tertentu untuk memilih metode pengobatan.

Terapi gen, sebuah cabang dari bioteknologi, memusatkan perhatiannya pada pemahaman dan manipulasi gen manusia. Perkembangan bioteknologi modern telah sampai pada pemanfaatan organisme pada level molekulernya dan terkait dengan rekayasa genetika (Widyastuti, 2017). Pendekatan ini melibatkan penggunaan teknologi genetik untuk membatasi, menonaktifkan, atau menambahkan gen ke dalam sel manusia dengan tujuan tertentu, seperti memperbaiki kerusakan genetik yang menyebabkan kanker. Dibandingkan dengan metode seperti kemoterapi konvensional dan radioterapi, terapi gen menawarkan pendekatan yang lebih terarah, dengan potensi mengurangi efek samping yang terkait dengan perawatan kanker. Selain itu, terapi gen juga dapat disesuaikan secara individu, memungkinkan penyesuaian yang lebih baik sesuai dengan karakteristik genetik

setiap pasien. Dalam beberapa tahun terakhir, terapi gen telah menunjukkan kemajuan yang signifikan, terutama dalam bidang kanker. Pengembangan terapi gen seperti terapi sel CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) telah memberikan harapan baru bagi pasien kanker, di mana sel T diubah genetiknya untuk mengenali dan menyerang sel kanker dengan lebih efektif.

Meskipun terapi gen menawarkan potensi yang besar, tantangan besar tetap ada dalam hal keamanan, biaya, serta perizinan penggunaan terapi ini. Meskipun demikian, penelitian dan pengembangan terus dilakukan untuk meningkatkan efektivitas, keamanan, dan aksesibilitas terapi gen sebagai salah satu pilihan terapi yang menjanjikan dalam memerangi kanker. Dengan terus berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang terapi gen, harapan terhadap penanganan kanker semakin meningkat. Pendekatan inovatif ini menawarkan peluang besar dalam memberikan perawatan yang lebih efektif, terarah, dan kuratif bagi pasien kanker di masa depan.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penelitian ini menggunakan studi literatur dengan memuat analisis beberapa artikel lalu meninjau dokumen dan mengevaluasi penelitian serupa sebelumnya (Ihtiar et al. 2023) tentang Terapi gen penyakit kanker (caribsitasi). Beberapa tahapan metode literatur review berisi; Pertama, pemilihan naskah. Artikel yang dianalisis dapat diperoleh dengan mencari literatur yang relevan menggunakan beberapa platform penelitian online terkenal yang terkait Penyakit kanker, pengobatan kanker, terapi gen, hambatan terapi gen dan literatur review (Google scholar). Artikel yang digunakan dari tahun 2012 sampai 2023. Artikel yang diteliti adalah jurnal berbahasa Inggris dan Indonesia. Artikel yang terkait harus fokus pada Terapi gen pada pengobatan penyakit kanker. Dengan jumlah kurang lebih 23 artikel memberikan gambaran yang jelas mengenai Terapi gen pada pengobatan kanker. Dengan pemantauan judul dan abstrak, artikel jurnal yang dipilih dan diperiksa oleh peneliti untuk menentukan apakah artikel tersebut sesuai atau tidak dengan tujuan penelitian yang dilakukan. Kedua, analisis menggunakan konten kualitatif dengan korelasi antara konten dan konteks. Artikel penelitian yang dianalisis berdasarkan subkategori pembahasan yang sesuai dengan pertanyaan peneliti (Nurwahyunani, 2021; Rusdiyana et al., 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini didasarkan pada artikel yang mengkaji tentang terapi gen pada pengobatan penyakit kanker. Penyakit Kanker merupakan perubahan genetik manusia. Preedy (2014) mengatakan bahwa kanker disebabkan oleh pembelahan dan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol pada waktu yang tidak tepat. Kanker terutama berasal oleh kerusakan atau mutasi dari protoonkogen yang dikode untuk protein yang terlibat dalam induksi proliferasi dan diferensiasi sel, dan tumor supresor gen yang dikode untuk protein yang menghasilkan sinyal penghambatan pertumbuhan sel dan merangsang apoptosis (Jemal et.,al & Devita et., al 2014). Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan yang dicantumkan pada tabel 1.

Tabel 1. Detail Artikel yang Digunakan pada Penyakit Kanker

Penulis	Judul	Jurnal
Preedy, V. R. (2014). Jemal A, Bray F, CenterMM, Ferlay J, Ward E, Forman D. 2014	Cancer: oxidative stress and dietary antioxidants Global cancer statistics	Elsevier, Inc., London: xi + 283 hlm. Cancer Journal. 61(3):69– 90.
Devita VT Jr, Rosenberg SA.2012.	Two hundred years of cancer research.	New England Journal of Medicine. 366(23):2207– 2214
M Zulkifli Warli. 2021.	Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker Dengan Terapi Gen Onyx P53.	Proximal: Jurnal Penelitian Matematika Dan Pendidikan Matematika 4(2):1–11. doi: 10.30605/proximal.v4i2.1244.
Lai, Xiulan. (2014).	Study of Virus Dynamics by Mathematical Models Electronic Thesis and Dissertation Repository. 1978.	Retrieved From https://ir.lib.uwo.ca/etd/1978
Lestari, D., Sari, E. R., & Arifah, H. (2019).	Dynamics of a mathematical model of cancer cells with chemotherapy.	Journal of Physics. doi:10.1088/1742-6596/1320/1/01202

Penyakit Kanker

Manusia dapat mengalami perubahan genetik salah satu pengertian dari penyakit kanker, sejalan dengan perkataan Preedy (2014) bahwa kanker disebabkan oleh pembelahan dan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol pada waktu yang tidak tepat. Kanker terutama berasal oleh kerusakan atau mutasi dari protoonkogen yang dikode untuk protein yang terlibat dalam induksi proliferasi dan diferensiasi sel, dan tumor supresor gen yang dikode untuk protein yang menghasilkan sinyal penghambatan pertumbuhan sel dan merangsang apoptosis (Jemal et., al & Devita et., al 2014).

Perubahan genetik manusia menjadi awal mula terjadi penyakit kanker sehingga metode terapi gen yang menjadi salah satu jenis pengobatan terhadap kanker sesuai dengan M Zulkifli Warli (2021). Lai (2014) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa Perubahan genetik dapat mengakibatkan regulasi siklus sel pada sel normal terdapat keseimbangan antara poliferasi atau perkembangbiakan sel dengan kematian sel yang diregulasi melalui siklus sel dengan cellular checkpoint. Metode Terapi gen pada penyakit kanker sampai saat ini masih dalam tahap penelitian, tetapi kemajuan yang sangat pesat juga telah diperoleh pada beberapa uji klinik. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lestari (2015) Walaupun banyak sekali tantangan yang harus dihadapi, namun metode Terapi Gen telah menunjukkan pengobatan yang baik dan efektif bagi sejumlah penderita kanker.

Tabel 2. Detail artikel dan jurnal yang digunakan pada pengertian terapi gen

Penulis	Judul	Jurnal
Misra, S. (2013).	Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution	Journal of the Association of Physicians of India, 61, 41-47.
Widyastuti,Dyah Ayu.2017.	Terapi Gen: Dari Bioteknologi Untuk Kesehatan	Journal of Biology, 10(1), 2017, 49-62 Website: http://jurnal.uinjkt.ac.id/index.php/kauniyah AL-KAUNIYAH.Permalink/DOI: http://dx.doi.org/10.15408/kauniyah.v10i1.4864
Guspratiwi,Reny.2023.	Terapi Gen: Era Baru Dalam Pengobatan Kanker.	Jurnal Ilmiah Multidisiplin Nusantara.VOLUME 1 ; Nomor 2 ; Juli 2023 ; Page67-70 DOI : https://doi.org/10.59435/jimnu.v1i2.116 .WEB https://jurnal.padangtekno.com/index.php/jimnu
Johnson, R. G. (2017).	Will gene therapy and gene editing change your life?	Retrieved from http://www.lopc.org/wp-content/uploads/2017/03/Gen-

Pengertian Terapi Gen

Misra (2013) menyatakan bahwa gen adalah unit fungsional yang berkaitan dengan hereditas yang memiliki rangkaian basa tertentu. Urutan basa ini kemudian menentukan jenis dan fungsi protein yang diekspresikan. Ketika suatu gen bermutasi atau terjadi perubahan urutan basa nitrogen, protein yang dikodekan tidak akan dapat berfungsi secara normal dan akan mengakibatkan kelainan genetik. Terapi gen hadir menjadi solusi pengobatan terbaru untuk penyakit genetik dan non genetik. Perkembangan bioteknologi di bidang medis juga mendukung pengembangan terapi gen sebagai alternatif solusi permasalahan kesehatan. Adanya terapi gen memberikan kesempatan lain bagi penderita penyakit tertentu untuk memilih pengobatan. Terapigen dapat digunakan untuk mengobati penyakit, termasuk kanker. Teknologi terapi gen tidak terlepas dari prinsip rekayasa genetika untuk menghasilkan GMO (genetically Modified Organism) atau yang biasa disebut organisme transgenik (Widyastuti, 2017). Terapi gen adalah prosedur medis yang dapat mengobati sejumlah penyakit dan kelainan pada manusia. Terapi gen dapat dilakukan dengan mengganti atau menonaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, memperbaiki ekspresi gen yang abnormal, atau memasukkan gen ke dalam sel (Guspratiwi, 2023).

Proses rekayasa genetika dalam teknologi terapi gen meliputi langkah-langkah sebagai berikut: Isolasi gen target, masukkan gen target ke dalam vektor transfer, transfer vektor penyisipan

yang berisi gen target ke dalam tubuh yang memerlukan pengobatan, transformasi sel dari organisme target. Gen target yang dimasukkan ke dalam tubuh untuk diobati akan mampu menggantikan fungsi gen penyebab penyakit abnormal pada pasien (Widyastuti, 2017). Terapi gen pada manusia didefinisikan sebagai transfer asam nukleat dalam bentuk DNA ke dalam sel somatik pasien sehingga gen tersebut mempunyai efek terapeutik terhadap penyakit pasien, baik melalui koreksi kelainan genetik atau melalui ekspresi berlebih dari protein yang dikodekan sel gen. Menurut Johnson (2017), terapi gen telah banyak digunakan untuk mengobati kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit menular, gangguan fungsi metabolisme tubuh, penyakit limfatisik, dan luka akibat radiasi dan setelah operasi.

Tabel 3. Detail artikel dan jurnal yang digunakan pada tipe terapi gen dan macam terapigen

Penulis	Judul	Jurnal
Singh, S. P., Rai, K. A., Wal, P., Wal, A., Parveen, A., & Gupta, C. (2016).	Gene therapy: recent development in the treatment of various diseases.	International Journal of Pharmaceutical, Chemical, and Biological Sciences, 6, 205-214.
Widyastuti,Dyah Ayu.2017.	Terapi Gen: Dari Bioteknologi Untuk Kesehatan	Journal of Biology, 10(1), 2017, 49-62 Website: http://journal.uinjkt.ac.id/index.php/kauniyah AL KAUNIYAH.Permalink/DOI I: http://dx.doi.org/10.15408/kauniyah.v10i1.4864
Wardani,Resy Kusuma.	Pengobatan Kanker Melalui Metode Terapi Gen	Artikel.Institut Agama Islam Negeri (IAIN) Syekh Nurjati Cirebon
Bartholomae CC, Glimm H, Von Kalle C, Schmidt M.2012.	Insertion site pattern: global approach	linear amplification-mediated PCR and mass sequencing. Mol Biol .859:255–265

Tipe Terapi Gen dan Macam Terapi Gen

Tipe terapi gen menurut Widyastuti, 2017 adalah 1) Terapi gen sel embrio (germline genetherapy) adalah terapi gen sel kelamin, dengan menggunakan sel kelamin laki-laki (sperma) dan sel kelamin perempuan (ovum) yang ditransformasikan dengan diperkenalkannya sel-sel yang terintegrasi sel kelamin gen fungsional.dengan genomnya. 2) Terapi gen sel somatik (Terapi gen somatik) adalah terapi gen sel somatik ini, gen fungsional ditransfer ke dalam sel tubuh pasien untuk memperbaiki disfungsi tubuh Singh dkk (2016) mengemukakan bahwa terapigen sel tubuh bersifat spesifik pada pasien dan tidak dapat diwariskan ke generasi berikutnya.

Menurut Wardani, ada dua jenis metode yang biasa digunakan untuk memasukkan gen baru ke dalam sel, antara lain terapi gen ex vivo, yaitu mengambil sel dari organ atau jaringan tertentu (seperti kulit, sistem hematopoietik, hati) atau jaringan tumor pasien dan kemudian dikultur di laboratorium. Selama kultur, sel menerima gen spesifik untuk mengobati penyakit. Penggunaan sel pasien sendiri untuk pengobatan dimaksudkan untuk memastikan tidak akan terjadi reaksi imun

yang tidak diinginkan setelah infus atau transplantasi. Ada juga terapi gen *in vivo*. Dalam sistem ini, vektor genetik yang membawa gen terapeutik sering dilakukan dimasukkan langsung ke dalam jaringan atau organ target, melalui injeksi sistemik, injeksi lokal, pengobatan oral atau semprotan, atau teknik injeksi lokal ke dalam jaringan tumor. Hampir semua uji klinis terapi gen kanker *in vivo* didasarkan pada pendekatan ini, yang melibatkan injeksi intratumoral yang dimediasi CT atau USG (Bartholomae, et al 2012). Artikel dan jurnal yang menjelaskan mengenai tipe terapi gen dan macam terapi gen dapat dilihat pada table 4.

Tabel 4. Detail artikel dan jurnal yang digunakan pada strategi terapi gen dan vektor dalam terapi gen

Penulis	Judul	Jurnal
Wijaya,Cindy Aprillianie, Muchtaridi Muchtarid. 2019.	Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi .	Artikel.Universitas Padjadjaran.Farmaka Volume 15 Nomor 1
Widyastuti,Dyah Ayu.2017.	Terapi Gen: Dari Bioteknologi Untuk Kesehatan	Journal of Biology, 10(1), 2017, 49-62 Website: http://journal.uinjkt.ac.id/index.php/kauniyah AL-KAUNIYAH.Permalink/DOI: http://dx.doi.org/10.15408/kauniyah.v10i1. 4864
Ahrendt SA, Hu Y, Buta M, McDermott MP, Benoit N, Yang SC. 2003.	P53 mutations and survival in stage I non-small-cell lung cancer:results of a prospective study	J Natl Cancer Inst. 95:961–970.
Reid T, Warren R, Kirn D. 2002.	Intravascular adenoviral agents in cancer patients: Lessons from clinical trials	Cancer Gene Ther. 9:979–986.
Soares KC, Zheng L, Edil B, Jaffee EM. 2012..	Vaccines for pancreatic cancer	Cancer J .18: 642-652.
Weichselbaum RR, Kufe D. 1997.	Gene therapy of cancer.	Lancet J.349(2):10–2
Mali, S. (2013).	Delivery systems for gene therapy.	Indian Journal of Human Genetics, 19, 3-8.

Strategi Terapi Gen

Beberapa strategi terapi gen yang dapat digunakan yaitu 1) Gene replacement : Strategi ini dilakukan dengan melihat kemungkinan menggantikan gen yang termutasi dengan gen yang normal melalui rekombinasi homolog *in situ*. Ini merupakan cara yang lebih baik untuk mengobati atau bahkan menyembuhkan penyakit monogenik, tetapi jarang digunakan untuk terapi gen kanker karena keterbatasan teknis dan perubahan genetik yang kompleks pada kanker (Wijaya Sit Weichselbaum RR et al,1997). 2)Modifikasi Gen : Strategi ini dilakukan dengan langsung mengubah gen termutasi dan merehabilitasi fungsi sel target. Ini merupakan cara yang ideal untuk terapi gen

tetapi memiliki kesulitan besar. Jarang ditemukan penelitian dengan strategi ini (Wijaya Sit Ahrendt, et al 2003). 3) Peningkatan gen: Peningkatan gen dilakukan dengan mentransfer gen terapeutik eksogen ke dalam sel yang kekurangan dan memungkinkan produk ekspresi yang dihasilkan untuk menggantikan kekurangan tersebut. Ini adalah strategi yang paling umum digunakan dalam terapi gen. Poin kunci dari teknologi ini adalah pemilihan gen terapeutik dan sistem pengiriman gen. Banyak sistem pengiriman yang efektif telah dikembangkan untuk mengantarkan materi genetik ke dalam sel eukariotik dan menginduksi ekspresinya (Wijaya Sit Reid et al, 2002). 4) Pemblokiran Gen: Strategi ini bertujuan untuk memblokir transkripsi dan translasi beberapa gen terkait kanker menggunakan rangkaian nukleotida pendek yang berikatan dengan DNA atau RNA dalam gen komplementer yang mungkin menekan dan akhirnya apoptosis. Bahan yang biasa digunakan dalam strategi ini antara lain oligonukleotida antisense, dan ribozim (Wijaya sit siRNA Soares KC et al, 2012).

Vektor Terapi Gen

Vektor yang akan digunakan untuk menyisipkan gen dalam terapi gen harus memenuhi beberapa ciri, yaitu sangat spesifik, mampu menyisipkan satu atau lebih gen dengan ukuran tertentu secara efektif, dan tidak terpengaruh oleh sistem sistem mengenalinya dan dapat digunakan murni dalam jumlah banyak. Vektor yang membawa gen target tidak dikenali oleh tubuh pasien sehingga tidak menimbulkan reaksi alergi atau peradangan. Memasukkan gen target melalui vektor harus aman bagi pasien dan lingkungan. Vektor penyisipan gen juga harus mampu memfasilitasi ekspresi gen target selama pengobatan diperlukan atau bahkan sepanjang hidup pasien (Widyastuti, 2017).

Penyisipan gen dalam terapi gen biasanya menggunakan vektor berupa virus (viral vector) atau senyawa atau molekul yang bukan virus (non-viral vector) (Wijaya dan Muchtaridi, 2019; Widyastuti, 2017). Transfer gen dalam terapi gen dengan menggunakan vektor dalam bentuk virus disebut transduksi, sedangkan transfer gen dengan menggunakan vektor non-virus disebut transfer gen. Vektor yang ideal harus mampu mengantarkan gen ke tipe sel tertentu, mengakomodasi gen asing tergantung ukurannya, mencapai tingkat dan durasi ekspresi transgen yang mampu memperbaiki kerusakan atau kelainan genetik, serta harus aman dan non-imunogenik (Mali, 2013).

Wijaya dan Muchtaridi, 2019 menyatakan Virus juga ditemukan efektif dalam mengendalikan tumor pada model hewan, dan kemudian pada manusia pada tahun 1956. Adenovirus khususnya telah dipelajari lebih intensif pada manusia, dan menyebabkan perkembangan lebih lanjut pada terapi gen. Virus dari siklus litik yang cepat akan menghasilkan lebih banyak virus, segera setelah DNA mereka masuk, kemudian keluar dari sel dan menginfeksi lebih banyak sel. Virus DNA fisiologis mengintegrasikan dirinya ke dalam DNA sel inang dan dapat hidup di dalam tubuh selama bertahun-tahun sebelum merespons pemicunya. Virus berkembang biak seperti sel dan tidak menyebabkan kerusakan fisik sampai diaktifkan. Aktivator melepaskan DNA dari pasien dan menggunakan untuk membuat virus baru.

Tabel 5. Detail artikel dan jurnal yang digunakan pada pendekatan terapi gen pada kanker

Penulis	Judul	Jurnal
Wargasetia, Teresa Liliana.2005.	Terapi Gen Pada Penyakit Kanker.	Artikel.Universitas Kristen Maranatha, Bandung
Wardani,Resy Kusuma.	Pengobatan Kanker Melalui Metode Terapi Gen	Artikel.Institut Agama Islam Negeri (IAIN) Syekh Nurjati Cirebon

Pendekatan Terapi Gen pada Kanker

Sel-sel kanker mempunyai tiga karakteristik yang dikontrol secara genetis untuk mempertahankan kelangsungan hidup dan pertumbuhan yaitu 1) sel-sel kanker mempunyai kecepatan pertumbuhan yang tidak normal.2) sel-sel kanker tidak mati ketika tubuh mengisyaratkan hal itu.3) sel-sel kanker melawan kerja sistem imun tubuh. Oleh karena itu terapi gen untuk mengobati kanker didasarkan pada koreksi kecepatan pertumbuhan, kontrol kematian sel dan membuat sistem imun membunuh sel-sel kanker. Pendekatan lain untuk terapi gen kanker adalah dengan strategi bunuh diri.

1. Mengatur laju pertumbuhan sel kanker.

Salah satu pendekatan untuk mengendalikan laju pertumbuhan sel kanker melibatkan penggunaan oligonukleotida antisense. Oligonukleotida antisense adalah pasangan basa produk gen pengatur pertumbuhan spesifik (onkogen seperti ras, PKC- a, raf, c-myc, HER-2/neu). Onkogen dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali jika gen rusak, jika terdapat terlalu banyak salinan gen tersebut di dalam sel, atau jika gen tersebut terlalu aktif. Ketika oligonukleotida antisense berikatan dengan produk onkogen, mereka menghambat fungsi onkogen, sehingga menyebabkan berkurangnya pertumbuhan kanker dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien.

2. Mengontrol kematian sel kanker.

Beberapa gen juga digunakan dalam terapi gen kanker untuk mencegah pertumbuhan tumor. Gen penekan tumor berfungsi menyebabkan sel “bunuh diri” jika berubah sifatnya menjadi kanker. Gen-gen ini rusak karena berbagai jenis kanker, sehingga para ilmuwan mencoba mengganti gen yang rusak dengan gen yang sehat. Gen pertama yang diidentifikasi memiliki fungsi penekan tumor adalah Rb, yang mengkode fosfoprotein p105Rb. P105Rb memainkan peran penting dalam diferensiasi dan proliferasi sel yang tidak berdiferensiasi. Mutasi pada gen Rb menyebabkan retinoblastoma dan kanker tulang. Hilangnya fungsi Rb dikaitkan dengan kanker paru-paru, kandung kemih, prostat, dan beberapa payudara.

3. Upaya untuk membuat sistem imun membunuh sel-sel kanker.

Ada beberapa sitokin yang memiliki aktivitas imunologi antitumor bila diberikan secara intravena atau subkutan, yaitu interleukin-2, interleukin-12, interferon alpha, I interferon gamma dan faktor perangsang koloni makrofag granulosit. Sitokin ini juga efektif bila disuntikkan langsung ke lokasi kanker. Gen yang mengatur sitokin berbeda dapat diisolasi. Menyuntikkan gen sitokin ke dalam sel kanker akan menyebabkan sel kanker memproduksi sitokin dan meningkatkan ekspresi antigen pada permukaan sel kanker. Hal ini memungkinkan sistem kekebalan tubuh mengenali kanker, sehingga menghasilkan respon imun terhadap kanker lokal dan metastasis. Pendekatan ini dapat ditoleransi dengan baik dan menunjukkan kemanjuran dibandingkan

- dengan kontrol pada uji coba fase I/II. Banyak pendekatan imunoterapi telah diuji untuk meningkatkan aktivitas limfosit di area kanker. Salah satu metode yang sedang diuji adalah dengan menyuntikkan gen yang memfasilitasi pengikatan limfosit ke sel kanker (plasmid HLA-B7) langsung ke lokasi kanker. Ini membantu mengidentifikasi limfosit dan membunuh kanker.
4. Strategi bunuh diri. Strategi bunuh diri merupakan metode terapi yang melibatkan penyisipan gen yang membuat sel kanker sangat sensitif terhadap obat. Ketika pasien disuntik dengan obat tersebut, obat tersebut hanya membunuh sel yang mengandung gen tersebut. Ini juga dikenal sebagai sensitivitas kimia. Strategi bunuh diri melibatkan pengenalan gen yang mengkode enzim non-mamalia ke dalam sel tumor, diikuti dengan obat tidak beracun dalam dosis tinggi. Enzim yang dipilih untuk tujuan ini mengkatalisis reaksi yang tidak terjadi pada sel mamalia, sehingga produk tidak beracun diubah menjadi bentuk toksik dalam tubuh pasien. Ekspresi enzim terbatas sehingga konversi prekursor menjadi bentuk toksik hanya terjadi di area tumor. Dengan cara ini, obat kemoterapi konsentrasi tinggi terbatas pada area tumor, sehingga obat tersebut secara selektif hanya membunuh sel tumor tanpa menyebabkan toksisitas sistemik.

Implementasi terapi gen pada pengobatan penyakit kanker. Terapi gen adalah teknik yang dilakukan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker atau membunuh sel kanker tersebut dengan cara mengganti, menonaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel agar sel dapat berfungsi dengan normal (Wijaya & Muchtaridi, 2018). Terapi gen sudah cukup lama digunakan dalam pengobatan kanker, salah satunya yaitu terapi gen CAR-T. CAR-T merupakan singkatan dari *chimeric antigen receptor T-cell therapy*, terapi ini melibatkan pengambilan sel T dari pasien yang kemudian memodifikasi genetik sel T untuk mengenali sel kanker, dan mengembalikan sel T yang telah dimodifikasi ke dalam tubuh pasien. CAR berasal dari protein transmembran yang disintesis dan dapat mengenali antigen target yang diekspresikan dalam sel tumor melalui pemrograman ulang genetik (Habibi et al., 2021). Pengobatan kanker hematologis dengan CAR-T memang cukup menjanjikan, namun di samping itu efektivitas imunoterapi CAR-T cell untuk mengobati tumor padat masih terbatas (Newick et al., 2017). Hal ini dikarenakan terdapat hambatan biologis yang terdapat pada *Tumor Microenvironments* yang terdiri dari sel imun, molekul imun inhibitory, sitokin, dan faktor *inhibitory* lainnya dari sel tumor tersebut (Klemm & Joyce, 2015).

Implementasi terapi gen lainnya pada pengobatan kanker yaitu dengan gen *suppressor* tumor (p53). Pada dasarnya terapi gen *suppressor* memiliki beberapa jenis seperti p53, p21, p16, p27, dan Rb, tetapi p53 sering digunakan karena memiliki peran yang sangat penting dalam regulasi DNA, menentukan DNA yang rusak akan diperbaiki atau apoptosis (Ilmiyah & Nusantara, 2023). Jika p53 hilang maka perkembangan DNA yang tidak terkendali dapat terjadi dan dapat menyebabkan sel tumor. Protein 53 kilodalton (p53) mengalami mutasi dan ekspresinya berbeda-beda tergantung pada kanker. Penggantian gen dengan p53 akan memicu kematian sel kanker (Wardani et al., 2021). P53 biasanya digunakan pada kanker paru-paru, kanker kepala dan leher, dilakukan perbaikan jalur gen supresor tumor dengan penggantian gen-gen supresor tumor pada sel-sel kanker melalui vector adenovirus.

Meskipun terdapat beberapa perubahan genetik dalam sel kanker, terapi penggantian gen dengan p53 merupakan inducer yang berpotensi untuk apoptosis sel kanker secara *in vivo*.

Infeksi sel kanker yang mengalami overekspresi gen resistensi multiobat (MDR1), dibantu oleh terapi gen dengan p53 (Shahryari et al., 2021). MDR1 adalah membran glikoprotein permukaan sel yang memiliki kemampuan untuk mengurangi konsentrasi agen kemoterapi intraseluler. Telah ditemukan bahwa sel-sel kanker kolon dan payudara yang 1000 kali lebih resisten terhadap *adriamycin* disebabkan oleh overekspresi MDR1. Ini terinfeksi dengan Ad-p53 dengan cepat dan kemudian mati, seperti yang ditunjukkan oleh fragmentasi nuklear. Dengan bantuan p53 dapat meregulasi MDR1, sehingga apabila kehilangan p53 maka akan terjadi upregulasi dari MDR1 dan akibatnya akan meningkatkan khemoresisten (Siahaan & Fauzi, 2021).

Tantangan dan hambatan terapi gen pada kanker. Pada dasarnya penggunaan terapi gen sebagai pengobatan kanker memiliki banyak hambatan. Mulai dari keterbatasan teknologi, teknologi yang digunakan pada terapi gen masih dalam tahap pengembangan dan belum sepenuhnya matang sehingga mempengaruhi keamanan dan efektivitas dalam pengobatan. Keterbatasan akses juga menjadi salah satu tantangan bagi pengguna terapi gen karena tidak semua negara memiliki sarana dan prasarana yang memungkinkan untuk terapi gen. Jika terapi gen terus dilakukan dapat menimbulkan resistensi sehingga menjadi tidak efektif dalam mengobati kanker (Wijaya & Muchtaridi, 2018). Selain itu, keterbatasan biaya menjadi faktor utama dalam hambatan terapi gen karena diperlukan biaya yang tinggi untuk reagen seperti vektor lentiviral tingkat klinis atau reagen pengeditan gen, serta biaya bahan pemrosesan sel dan biaya fasilitas dan personel Good Manufacturing Practices (GMP) (Kohn et al., 2023), diperkirakan bahwa biaya per dosis pasien dapat dikurangi seiring dengan meningkatnya metode produksi vektor dan pemrosesan sel.

KESIMPULAN

Terapi gen adalah teknik yang dilakukan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker atau membunuh sel kanker tersebut dengan cara mengganti, menonaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel agar sel dapat berfungsi dengan normal . Terapi gen sudah cukup lama digunakan dalam pengobatan kanker, salah satunya yaitu terapi gen CAR-T. CAR-T merupakan singkatan dari chimeric antigen receptor T-cell therapy, terapi ini melibatkan pengambilan sel T dari pasien yang kemudian memodifikasi genetik sel T untuk mengenali sel kanker, dan mengembalikan sel T yang telah dimodifikasi ke dalam tubuh pasien. CAR berasal dari protein transmembran yang disintesis dan dapat mengenali antigen target yang diekspresikan dalam sel tumor melalui pemrograman ulang genetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahrendt SA, Hu Y, Buta M, Mcdermott MP, Benoit N, Yang SC. 2003. P53 Mutations And Survival In Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer:Results Of A Prospective Study. *J Natl Cancer Inst.* 95:961–970.
- Bartholomae CC, Glimm H, Von Kalle C, Schmidt M. 2012. Insertion Site Pattern: Global Approach Linear Amplification-Mediated PCR And Mass Sequencing. *Mol Biol* .859:255–265. Devita VT Jr, Rosenberg SA. 2012. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med.* 366(23):2207–2214.
- Guspratiwi, Reny. 2023. Terapi Gen: Era Baru Dalam Pengobatan Kanker. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin Nusantara*. Volume 1 ; Nomor 2 ; Juli 2023 ; Page 67-70 DOI : [Https://Doi.Org/10.59435/Jimnu.V1i2.116.Web](https://Doi.Org/10.59435/Jimnu.V1i2.116.Web) <https://Jurnal.Padangtekno.Com/Index.Php/Jimnu>

- Habibi, A., Risqiyani, S. Z., & Putri, D. A. S. (2021). Potensi Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell) dengan Target Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Termodifikasi CRISPR/Cas9 sebagai Terapi Kanker Prostat. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 23–37. <https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.321>
- Ihtiar, Ade, Titis Dewi Vira, Lila Panca Faizsyahrani, Novita Anggraini, Vionika Azuhro, Endah Rita Sulistya Dewi, and Atip Nurwahyunani. 2023. "The Utilization of Household Waste Through Ecoenzymes." *International Journal of Humanities, Social Sciences and Business (Injoss)* 2(2):239–49. doi: 10.54443/injoss.v2i2.75.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. 2011. Global cancer statistics. *Cancer J.* 61(3):69–90.
- Johnson, R. G. (2017). Will Gene Therapy And Gene Editing Change Your Life? Retrieved From <Http://Www.Lopc.Org/Wp-Content/Up Loads/2017/03/Gene-Therapy.Pdf>
- Klemm, F., & Joyce, J. A. (2015). Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends in Cell Biology*, 25(4), 198–213. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.006>
- Kohn, D. B., Chen, Y. Y., & Spencer, M. J. (2023). Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Therapy*, November. <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00390-5>
- Lai, Xiulan. (2014). Study of Virus Dynamics by Mathematical Models: Electronic Thesis and Dissertation Repository. 1978. Retrieved From <https://ir.lib.uwo.ca/etd/1978> .
- Lestari, D., Sari, E. R., & Arifah, H. (2019). Dynamics of a mathematical model of cancer cells with chemotherapy: *Journal of Physics*. doi:10.1088/1742-6596/1320/1/01202
- Mali, S. (2013). Delivery systems for gene therapy. *Indian Journal of Human Genetics*, 19, 3-8.
- Misra, S. (2013). Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. *Journal of the Association of Physicians of India*, 61, 41-47.
- M ZULKIFLI WARLI. 2021. "Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker Dengan Terapi Gen Onyx P53." *Proximal: Jurnal Penelitian Matematika Dan Pendidikan Matematika* 4(2):1–11. doi: 10.30605/proximal.v4i2.1244.
- Newick, K., O'Brien, S., Moon, E., & Albelda, S. M. (2017). CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annual Review of Medicine*, 68, 139–152. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062315-120245>
- Nurwahyunani, A. (2021). LITERATURE REVIEW: A STEM APPROACH TO IMPROVING THE QUALITY OF SCIENCE LEARNING IN INDONESIA. *Journal for the Education of Gifted Young Scientists*. <https://doi.org/10.17478/jegys.853203>.
- Reid T, Warren R, Kirn D. 2002. Intravascular Adenoviral Agents In Cancer Patients: Lessons From Clinical Trials. *Cancer Gene Ther.* 9:979–986.
- Rusdiyana, Nurwahyunani, A., & Marianti, A. (2021). Analisis Peran Petani dalam Konservasi Lahan Pertanian Berbasis Kearifan Lokal. *Indonesian Journal of Conservation*, 10(1), 42– 47. <https://doi.org/10.15294/ijc.v10i1.31056>
- Singh, S. P., Rai, K. A., Wal, P., Wal, A., Parveen, A., & Gupta, C. (2016). Gene Therapy: Recent Development In The Treatment Of Various Diseases. *International Journal Of Pharmaceutical, Chemical, And Biological Sciences*, 6, 205-214.
- Soares KC, Zheng L, Edil B, Jaffee EM. 2012. Vaccines For Pancreatic Cancer. *Cancer J.* 18: 642-652.
- Wardani,Resy Kusuma. Pengobatan Kanker Melalui Metode Terapi Gen Artikel.Institut Agama Islam Negeri (IAIN) Syekh Nurjati Cirebon
- Wargasetia,Teresa Liliana.2005.Terapi Gen Pada Penyakit Kanker.Artikel.Universitas Kristen Maranatha, Bandung
- Weichselbaum RR, Kufe D. 1997. Gene Therapy Of Cancer. *Lancet J.*349(2):10–2 Widyastuti,Dyah Ayu. 2017.TERAPI GEN: DAR BIOTEKNOLOGI UNTUK KESEHATAN.Journal Of

- Biology, 10(1), 2017, 49-62 Website: Http://Journal.Uinjkt.Ac.Id/Index.Php/Kauniyah_AL-KAUNIYAH.Permalink DOI: <Http://Dx.Doi.Org/10.15408/Kauniyah.V10i1.4864>
- Wijaya, Cindy Aprillianie, Muchtaridi Muchtarid. 2019. Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi Artikel. Universitas Padjadjaran. Farmaka Volume 15 Nomor 1
- Wijaya, C. A., & Muchtaridi, M. (2018). Farmaka Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi Farmaka. Jurnal Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran, 15, 53–68.