

Terapi Gen di Era Bioteknologi Modern: Aplikasi untuk Penyakit Genetik dan Non-Genetik

Nurlia¹, Yusminah Hala^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Muhammadiyah Luwuk

^{2*}Program Studi Pendidikan Biologi, Program Pascasarjana, Universitas Negeri Makassar

nurlia2811@gmail.com (1), yushala12@gmail.com (2*)

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi perkembangan terapi gen di era bioteknologi modern serta menganalisis aplikasinya dalam pengobatan penyakit genetik dan non-genetik. Penelitian menggunakan metode literatur review, yang melibatkan pengumpulan, analisis, dan sintesis sumber-sumber ilmiah relevan untuk menjawab pertanyaan penelitian. Hasil penelitian yang diperoleh berdasarkan pendekatan literatur yaitu terapi gen di era bioteknologi modern telah menunjukkan kemajuan signifikan dalam pengobatan berbagai penyakit genetik dan non-genetik. Teknologi seperti CRISPR-Cas9 memungkinkan pengeditan DNA dengan presisi tinggi, yang telah digunakan untuk memperbaiki mutasi genetik, sementara untuk penyakit non-genetik, terapi gen telah memberikan solusi inovatif, seperti rekayasa CAR-T cells dan RNA interference (RNAi). Terapi gen masih menghadapi berbagai tantangan, termasuk risiko mutasi off-target, respon imun tubuh, dan masalah etis serta biaya yang tinggi. Terapi gen, sebagai hasil dari perkembangan teknologi dan penelitian, diharapkan dapat menjadi solusi penting untuk berbagai penyakit yang selama ini sulit diobati.

Kata kunci : Terapi gen, genetik, non-genetik

ABSTRACT

The aim of this research is to explore the development of gene therapy in the era of modern biotechnology and analyze its application in the treatment of genetic and non-genetic diseases. The research uses the literature review method, which involves collecting, analyzing, and synthesizing relevant scientific sources to answer research questions. The research results obtained based on a literature approach, namely gene therapy in the era of modern biotechnology, have shown significant progress in the treatment of various genetic and non-genetic diseases. Technologies such as CRISPR-Cas9 enable high-precision DNA editing, which has been used to correct genetic mutations, while for non-genetic diseases, gene therapy has provided innovative solutions, such as engineered CAR-T cells and RNA interference (RNAi). Gene therapy still faces various challenges, including the risk of off-target mutations, the body's immune response, and ethical issues and high costs. Gene therapy, as a result of technological developments and research, is expected to be an important solution for various diseases that have been difficult to treat.

Keywords : Gene therapy, genetic, non-genetic

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Perkembangan dalam biologi molekuler dan bioteknologi memiliki dampak yang signifikan terhadap cara manusia menyelesaikan masalah yang muncul di berbagai bidang. Pemanfaatan organisme pada tingkat molekuler dan rekayasa genetika adalah bagian dari bioteknologi modern. Menurut Smith (2009), rekayasa genetika adalah proses mengubah gen organisme, yang memungkinkannya digunakan dalam berbagai industri, pertanian, kesehatan, dan lingkungan. Menurut Bateman-House (2024), teknologi medis berbasis asam nukleat yang dikenal sebagai terapi gen bertujuan untuk mengobati berbagai penyakit dengan memodifikasi gen. Teknik ini melibatkan penyuntingan gen dengan menggunakan metode *in vivo* maupun *ex vivo* dengan bahan autolog yang dimodifikasi atau material baru untuk pasien penerima terapi. Menurut Henderson, et al. (2024), terapi gen mencakup pengemasan asam nukleat (plasmid, DNA, RNA, atau oligonukleotida antisense) atau mesin penyuntingan gen seperti CRISPR dan CRISPR-associated protein 9 (Cas9) dengan panduan RNA di dalam partikel. Panduan RNA ini biasanya dibuat oleh nanopartikel atau virus yang dilemahkan, dan dimasukkan ke dalam sel atau jaringan untuk mengubah ekspresi gen yang diinginkan. Pemanfaatan teknologi seperti CRISPR-Cas9, terapi berbasis vektor virus, dan pendekatan RNA interference (RNAi), memungkinkan terapi gen menjadi solusi yang lebih spesifik untuk kebutuhan medis pasien. Jenis penyakit genetik seperti hemofilia, distrofi otot Duchenne, dan fibrosis kistik, yang sebelumnya dianggap tidak bisa disembuhkan, sekarang memiliki harapan baru melalui terapi gen. Selain itu, terapi gen juga menunjukkan potensi besar dalam mengobati penyakit non-genetik seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan gangguan imunologi. Namun, terlepas dari potensinya yang besar untuk mengobati penyakit, terapi gen juga memiliki tantangan yang signifikan.

2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana hasil penelitian mengenai terapi gen yang mencakup definisi, prinsip, tipe, metode, vektor, aplikasi serta tantangan yang dihadapi dalam penerapannya?

3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hasil penelitian review mengenai definisi, prinsip, tipe, metode, vektor, aplikasi serta tantangan yang dihadapi dalam penerapan terapi gen.

4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memperkaya wawasan pembaca tentang inovasi yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit genetik maupun non-genetik.

II. METODE

Penelitian menggunakan metode literatur review yang dilakukan mulai dari mengidentifikasi, mengkaji, dan mensintesis informasi terkait perkembangan terapi gen dalam pengobatan penyakit genetik dan non-genetik. Metode ini dilakukan dengan mengumpulkan literatur terkini dari berbagai sumber ilmiah, termasuk jurnal, buku, dan laporan penelitian baik nasional maupun internasional. Pencarian literatur dilakukan melalui Google, Google Scholar, PubMed dan ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci “terapi gen”.

III. HASIL PENELITIAN

Melalui analisis literatur dari berbagai sumber ilmiah terkini, diperoleh pemahaman mendalam mengenai definisi, prinsip, tipe, metode, dan aplikasi terapi gen.

Definisi Terapi Gen

Prinsip-prinsip rekayasa genetika digunakan dalam pembuatan organisme yang dimodifikasi secara genetik (GMO), juga dikenal sebagai organisme transgenik. Untuk memperbaiki fungsi gen, teknik terapi gen melibatkan penambahan gen normal ke bagian genom yang mengalami mutasi atau kerusakan (Kachroo & Gowder, 2016). Terapi gen merupakan pendekatan medis yang inovatif dan menjanjikan yang berpotensi untuk merevolusi pengobatan kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi pada DNA seseorang (Antero, 2023). Tujuan dari terapi gen adalah untuk menggantikan gen yang tidak berfungsi dengan gen yang berfungsi dengan baik, menambahkan gen yang berfungsi, mengontrol ekspresi gen yang tidak normal, atau memasukkan gen ke dalam sel (Kelly, 2007). Widyastuti (2017) menyatakan bahwa pada manusia, terapi gen berarti transfer asam nukleat berbentuk DNA ke sel somatik pasien sehingga gen tersebut dapat mengobati penyakit pasien yang mengubah ketidaknormalan gen atau ekspresi protein yang dikodekan oleh gen yang berlebihan. Yuliani, et al. (2024), berpendapat bahwa terapi gen pada manusia berarti memasukkan asam nukleat dalam bentuk DNA ke dalam sel somatik pasien sehingga gen tersebut mampu mengobati penyakit pasien, dengan mengubah kelainan genetik atau mengeksperimen protein yang dikodekan dalam sel gen yang ekspresi gen berlebihan.

Prinsip Terapi Gen

Dalam terapi gen sel tubuh, gen fungsional ditransfer ke dalam sel tubuh pasien sehingga menyebabkan malfungsi pada organ yang sakit. Menurut Singh, et al. (2016) pada terapi gen sel kelamin, akan membawa perubahan ke generasi berikutnya. Sedangkan pada terapi gen sel tubuh, setiap perubahan dan efeknya akan dibatasi hanya pada pasien individu dan tidak akan diwariskan kepada keturunan pasien atau generasi berikutnya. Menurut Widyastuti (2017), terapi gen pada sel somatik, DNA yang mengandung gen yang diperlukan untuk melakukan fungsi terapi dimasukkan ke dalam sel somatik secara *in vivo* dan *ex vivo*. Menurut Wang et al. (2016) terapi gen yang dilakukan secara *ex vivo* memiliki efisiensi dan spesifitas yang lebih tinggi daripada yang dilakukan secara *in vivo*. Metode dari terapi gen menurut Kurniawaty (2017), terdiri dari lima tahap, yaitu: 1) memasukkan gen, 2) menghambat gen, 3) reparasi gen, dan 4) memusnahkan sel sakit. Sedangkan Yuliani, et al., (2024), menyatakan bahwa beberapa strategi terapi gen adalah: 1) penggantian gen, 2) modifikasi gen, 3) peningkatan gen, 4) pemblokiran gen, dan 5) penggantian gen. Menurut Widyastuti (2017), mekanisme teknologi terapi gen mencakup beberapa langkah, meliputi: gen target diisolasi, dimasukkan ke dalam vektor transfer, kemudian dimasukkan ke dalam tubuh yang membutuhkan pengobatan dan diubah sel dari organisme target. Vektor dalam terapi gen adalah alat atau sistem yang digunakan untuk membawa gen terapeutik ke dalam sel target tubuh pasien. Menurut Antero (2023), terapi gen dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai teknik, seperti: 1) vektor virus: virus, seperti adenovirus atau virus lenti, direkayasa untuk membawa gen terapeutik ke dalam sel pasien. Begitu masuk, vektor virus mengirimkan gen yang dikoreksi atau diganti., dan 2) vektor non-virus: vektor ini tidak melibatkan virus dan dapat berupa plasmid atau nanopartikel. Menurut Nayerossadat, et al. (2012) virus yang dapat digunakan dalam terapi gen termasuk retrovirus, adenovirus (tipe 2 dan 5), adenoassociated virus (AAV), virus herpes, virus cacar, human foamy virus (HFV), lentivirus, serta beberapa jenis lainnya. Menurut Imbert et al. (2017), adenovirus memiliki asam nukleat DNA, sedangkan retrovirus memiliki asam nukleat RNA, sehingga ekspresi gennya membutuhkan waktu yang lebih lama.

Aplikasi Terapi Gen

Hasil kajian literatur yang diperoleh menunjukkan beberapa jenis penyakit yang diasumsikan dapat disembuhkan dengan terapi gen, diantaranya:

1. Hemofilia

Pengembangan produk terapi gen vektor lentivirus berbasis sel punca yang berpotensi menyediakan produksi FVIII seumur hidup dan menyediakan 'penyembuhan' fungsional untuk hemofilia A. Hemofilia tetap menjadi yang terdepan dalam bidang terapi gen klinis yang berkembang pesat, di mana terdapat harapan bersama bahwa kemajuan transformasional sudah di depan mata (Spencer, et al., 2016). Penggunaan iPSC pada pasien hemofilia yang mengalami pengeditan gen melalui CRISPR-Cas9 memiliki potensi untuk meningkatkan perawatan pasien hemofilia. iPSC yang dihasilkan dapat mempertahankan sifat pluripoten sekaligus memperbaiki kesalahan genetik yang memungkinkan pembuatan faktor koagulasi F8 atau F9 (Putra, et al., 2023). Studi yang dilakukan oleh Angraini & Afdhal (2024) menunjukkan bahwa pengobatan hemofilia dengan terapi gen yang menggunakan vektor Adeno-Associated Virus (AAV) cukup menjanjikan. Penemuan ini menunjukkan bahwa terapi gen AAV memiliki potensi besar untuk menjadi metode pengobatan yang efektif dan berkelanjutan untuk mengelola hemofilia, yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan hemofilia secara signifikan.

2. Diabetes Mellitus

Pengembangan terapi Mesenchymal Stem Cell autologous, yang merupakan terapi berbasis gen untuk diabetes melitus tipe 1, memiliki kelebihan. Hal ini terbukti efektif dalam mengurangi kebutuhan insulin pasien diabetes mellitus tipe 1, bahkan mereka tidak memerlukan insulin sama sekali (Firdausy, et al., 2022).

3. Hemoglobinopati

Gangguan gen β -globin merupakan penyakit keturunan yang paling umum di seluruh dunia dan merupakan hasil dari sintesis atau struktur β -globin yang abnormal. Terapi gen, melalui transfer lentivirus eks vivo dari turunan gen β -globin terapeutik (β (AT87Q)-globin) ke sel induk hematopoietik, yang didorong oleh elemen cis-regulatori yang memberikan ekspresi spesifik eritroid yang tinggi, telah dievaluasi dalam uji klinis manusia selama 8 tahun terakhir. β (AT87Q)-globin digunakan baik sebagai penghambat kuat polimerisasi HbS maupun sebagai biomarker (Negre, et al., 2016).

4. Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)

Distrofi Muscular Duchenne adalah kelainan terkait kromosom X yang mematikan yang disebabkan oleh mutasi pada gen distrofin. Terapi berbasis genetika dan uji klinis terkini yang menargetkan atau mengompensasi cacat utama penyakit DMD. Ini termasuk strategi penggantian gen distrofin, teknik modifikasi genetika untuk memulihkan ekspresi distrofin, dan modulasi homolog distrofin, utrophin, sebagai pengganti untuk membangun kembali fungsi otot (Guiraud, et al., 2015). Banyak strategi terapi yang sedang diuji dalam uji klinis, tetapi terapi gen AAV menunjukkan keberhasilan yang paling menjanjikan sejauh ini. Terapi gen AAV juga berpotensi untuk mengobati sebagian besar populasi pasien DMD tanpa memandang genotipe. Transfer gen mikrodistrofin menggunakan AAV telah terbukti sangat efektif dalam model praklinis dan relatif aman dalam uji klinis awal (Elangkovan & Dickson, 2021).

5. Cystic Fibrosis (CF)

Fibrosis kistik adalah penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada CFTR, gen yang mengkode saluran ion yang mendukung fungsi dari beberapa jaringan epitel, khususnya pada paru-paru. Tanpa CFTR, mekanisme penghalang saluran napas terganggu, yang memungkinkan terjadinya infeksi kronis dan berulang yang mengakibatkan remodeling saluran napas dan penurunan struktur dan fungsi paru-paru. Terapi gen yang diarahkan

ke paru-paru merupakan strategi yang menjanjikan untuk memodifikasi penyakit CF pada organ yang paling terkait dengan morbiditas dan mortalitas. Hal ini dicapai melalui pengiriman transgen CFTR dengan vektor permisif saluran napas (Plasschaert, et al., 2024).

6. Penyakit Kardiovaskular

Terapi gen dapat mengubah paradigma dalam pengobatan penyakit kardiovaskular dengan menawarkan peluang untuk mencegah penyakit, penyembuhan yang lebih baik dalam jangka panjang, dan pengurangan penggunaan farmakoterapi seumur hidup. Penargetan gen terapeutik yang tepat ke jaringan kardiovaskular tertentu, meminimalkan respons imun terhadap vektor pengiriman, mengurangi efek yang tidak tepat sasaran dari alat penyuntingan genom, mengidentifikasi populasi pasien dengan potensi terapeutik terbesar, dan menetapkan profil kemanjuran dan keamanan jangka panjang merupakan beberapa rintangan utama yang harus diatasi. Terapi gen memiliki potensi besar untuk merevolusi pengobatan yang disesuaikan dengan profil klinis dan genetik individu (Kim, et al., 2024).

7. Neurodegeneratif

Salah satu jenis penyakit neurodegeneratif yang disebabkan oleh ekspansi tripel CAG (>36) pada ekson pertama gen HTT yang mengkode protein huntingtin adalah Huntington's Disease (HD). Penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan CRISPR-Cas9, yang memiliki kemampuan untuk mengubah gen secara khusus dan efektif, memiliki potensi besar untuk mengobati penyakit Huntington (HD). Pada model sel iPSC dan tikus yang menderita HD, CRISPR-Cas9 dapat menargetkan dan mengubah alel mutan HTT, mengurangi ekspresi protein huntingtin mutan (mHTT), dan meningkatkan fenotipe penyakit (Sari & Kasasiah, 2024).

8. Gangguan Imunologi

Terapi gen merupakan pengobatan inovatif untuk Primary Immune Deficiencies (PIDs) atau defisiensi imun primer yang menggunakan transplantasi sel punca hematopoietik autologus untuk memberikan sel punca dengan versi tambahan atau suntingan dari gen yang hilang atau tidak berfungsi yang menyebabkan PIDs. Terapi gen telah berhasil mengobati beberapa PIDs termasuk Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency (SCID), SCID terkait kromosom X, SCID Artemis, Sindrom Wiskott-Aldrich, Penyakit Granulomatosa Kronis terkait kromosom X, dan Defisiensi Adhesi Leukosit-I (Kohn & Kohn, 2021).

9. Kanker

Kanker merupakan penyakit non-genetik yang dapat diobati dengan pemanfaatan terapi gen. Penelitian lebih lanjut tentang terapi gen yang paling efektif dalam pengobatan kanker diperlukan seiring dengan perkembangan kanker. Menyisipkan gen tumor suppressor seperti p53, menggunakan RNA interference, atau mikroRNA adalah beberapa cara terapi gen yang dapat dilakukan (Guspratiwi, 2023). Menurut Ardandi, et al. (2024) terapi gen DNA rekombinan menggunakan teknik kloning gen yang dimodifikasi, seperti vaksin DNA SARS-CoV-2. Terapi gen kanker juga menggunakan teknik ini untuk memasukkan gen penekan tumor ke dalam imunoterapi, viroterapi onkologi, dan pengobatan prodrug enzim yang diarahkan pada gen. Hasil penelitian Damara (2017), terkait penggunaan dual-sgRNA bertarget kedua gen pada HPV16 dapat menjadi terapi yang murah dan efektif untuk pasien kanker serviks, dengan harapan mengurangi jumlah kasus kanker serviks di seluruh dunia. Ini karena delesi gen E6 dan E7 pada HPV16 menunjukkan penurunan yang signifikan dalam ukuran tumor dan proses apoptosis sel kanker serviks

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian literatur maka dapat disimpulkan bahwa terapi gen adalah pendekatan medis inovatif yang bertujuan untuk mengobati atau mencegah penyakit dengan memodifikasi materi genetik pasien. Prinsip utama terapi gen adalah memperbaiki gen yang rusak, mengganti gen yang hilang, atau memperkenalkan gen baru untuk meningkatkan fungsi biologis. Terapi ini terbagi dalam dua tipe utama, yaitu terapi gen somatik dan terapi gen germinal. Metode penerapannya melibatkan teknik *in vivo* atau *ex vivo*. Pengantaran gen menggunakan vektor seperti virus dan non-virus. Terapi gen telah berhasil diterapkan pada penyakit genetik seperti fibrosis kistik, hemofilia, dan gangguan imunodefisiensi, serta penyakit non-genetik seperti kanker dan gangguan kardiovaskular. Namun, memiliki tantangan seperti risiko respons imun, efisiensi pengantaran gen, kontrol ekspresi gen, serta isu etika dan regulasi terkait keamanan serta aksesibilitas teknologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, A. Z. & Hilmi, N. (2024). Etika Pengobatan/Rekayasa Genetik dalam Islam sebagai Implikasi untuk Terapi Gen dan Teknologi DNA serta Tantangan Kontemporer. *Jurnal Medika Nusantara*, 2 (4), 56-64.
- Angriani, W & Afdhal, F. (2024). Adeno-Associated Virus (AAV) Gene Therapy pada Hemofilia: A Systematic Review". *Majalah Kedokteran Andalas*, 46 (9), 1482-1493.
- Antero, J. (2023). Gene Therapy: A Promising Approach for Genetic Disorders. *Annals of Clinical Trials and Vaccines Research*, 13 (5), 152-153.
- Ardandi, R. Y., Nurhaliza, S., Poty, P. M., Sha, N. S., Himayani, R. & Rahmanisa, S. (2024). Penerapan DNA Rekombinan Dalam Terapi Gen: Vaksin DNA SARS-CoV-2 dan Terapi Kanker. *Medula*, 14 (5), 895-900.
- Bateman-House, A. (2024). Somatic Gene Therapy: Ethics and Access. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 25 (1), 421–438.
- Damara, F. A. (2017). CRISPR/Cas9 dengan Dual-sgRNAs Bertarget Gen E6 dan E7 Virus HPV 16 Sebagai Inovasi Terapi Gen Upaya Menurunkan Angka Kanker Serviks Global. *Jurnal Scientific Pinisi*, 3 (2), 98-103.
- Elangkovan, N. & Dickson, G. (2021). Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8 (2), 303–316.
- Firdausy, D. A. M., Nofiana Ayu Risqiana Sari, N. A. R. & Lestarin, I. A. (2022). Potensi Terapi Genetik Berbasis Mesenchymal Beta-Stem Cell Secara Autologous pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 1. *Jurnal Kedokteran Unram*, 11(2), 934-937.
- Guiraud, S., Chen, H., Burns, D. T. & Davies, K. E. (2015). Advances in Genetic Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Experimental Physiology*, 100 (12), 1389-1494.
- Guspratiwi, R. (2023). Terapi Gen: Era Baru dalam Pengobatan Kanker. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin Nusantara*, 1 (2), 67-70.
- 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.
- Henderson, M. L., Zieba, J. K., Li, X., Campbell, D.B., Williams, M. R., Vogt, D. L., Bupp, C. P., Edgerly, Y. M., Rajasekaran, S., Hartog, N. L., Prokop, J. W. & Krueger, J. M. (2014). Gene Therapy for Genetic Syndromes: Understanding the Current State to Guide Future Care. *BioTech*, 13 (1), 1-31.
- Imbert, M., Dias-Florencio, G., & Goyenvalle, A. (2017). Viral Vector-Mediated Antisense Therapy for Genetic Diseases. *Genes*, 8 (51), 1-19.

Nurlia, Hala Y : Terapi Gen di Era Bioteknologi Modern: Aplikasi untuk Penyakit Genetik dan Non-Genetik

- Kachroo, S., & Gowder, S. J. T. (2016). Gene therapy: An overview. *Gene Technology*, 5 (1).
- Kelly, E. B. (2007). *Gene Therapy*. London: Greenwood Press.
- Kim, Y., Landstrom, A. P., Shah, S. H., Wu, J. C., Seidman, C. E. & on Behalf of the American Heart Association. (2024). Gene Therapy in Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions in Science: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 150 (23), 471-480.
- Kohn, L. A. & Kohn, D. B. (2021). Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies. *Front. Immunol*, 12, 1-10.
- Kurniawaty, E. (2017). *Terapi Gen Miracle of Placenta*. Bandar Lampung: AURA.
- Misra, S. (2013). Human Gene Therapy: A Brief Overview of the Genetic Revolution. *Journal of the Association of Physicians of India*, 61 (2), 127-133.
- Nayerossadat, N., Maedeh, T., & Ali, P. A. (2012). Viral and nonviral delivery systems for gene delivery. *Advanced Biomedical Research*, 1 (2), 1-11.
- Negre, O., Eggimann, AV., Beuzard, Y., Ribeil, J. A., Bourget, P., Borwornpinyo, S., Hongeng, S., Hacein-Bey, S., Cavazzana, M., Leboulch, P. & Payen, E. (2016). Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β A(T87Q)-Globin Gene. *Human Gene Therapy*, 27 (2),148-165.
- Plasschaert, L.W., MacDonald, K. D. & Moffit, J. S. (2024). Current Landscape of Cystic Fibrosis Gene Therapy. *Front. Pharmacol*, (15), 1-15.
- Putra, I. H., Khairunnisa, & M. Yusan Pratama, M. Y. (2023). Potensi Kombinasi *Induced-Pluripotent Stem Cells* (iPSC) dan Metode Pengeditan Gen *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats–Associated Nuclease 9* (CRISPR-Cas9) Sebagai Terapi pada Pasien Hemofilia. *Majalah Kedokteran Andalas*, 46 (6), 1045-1055.
- Sari, M. & Kasasiah, A. (2024). Pemanfaatan Teknologi CRISPR-CAS9 untuk Pengobatan Penyakit Huntington's. *Media Farmasi*, 20 (2), 151-160.
- 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 (2), 205-214.
- Siregar, S. F. E., Putri, M. A., Salsabila, M. P., Putri, N. N. S., Sekarningrum, R. M. & Wasir, R. (2024). Etika dan Regulasi Terapi Gen dalam Praktik Medis. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5 (4), 11492-11500.
- Smith, J. E. (2009). *Biotechnology*. Fifth Edition. UK: Cambridge University Press.
- Spencer, H. T., Riley, B. E. & Doering, C. B. (2016). State of the art: Gene Therapy of Haemophilia. *Haemophilia*, 22 (5), 66-71.
- Wang, L., Li, F., Dang, L., Liang, C., Wang, C., He, B., Liu, J., Li, D., Wu, X., Xu, X., Lu, A., & Zhang, G. (2016). In Vivo Delivery Systems for Therapeutic Genome Editing. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 (5), 1-19.
- Widyastuti, D. A. (2017). Terapi Gen: Dari Bioteknologi untuk Kesehatan. *Al-Kaunyah: Journal of Biology*, 10 (1), 49-62.
- Yuliani, H. E., Firdhiana, W. W., Ningrum, S. A., Vira, T. D., Khasanah, N. & Nurwahyunani, A. (2024). Terapi Gen Sebagai Alternatif Pengobatan Penyakit Kanker. *Jurnal Salome: Multidisipliner Keilmuan*, 2 (1), 46-58.

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
10 Desember 2024	18 Desember 2024	27 Desember 2024	Ya