

Hendra Gunawan Susilo

Terapi Gen untuk Penyakit Kardiovaskular dan Metabolik: Mengedit Risiko di Tingkat DNA

 Quick Submit Quick Submit Universitas 17 Agustus 1945 Semarang

Document Details

Submission ID

trn:oid::1:3634487656

Submission Date

Aug 27, 2026, 9:26 PM GMT+7

Download Date

Aug 27, 2026, 9:33 PM GMT+7

File Name

Hendra_Gunawan_Susilo_-_jurnal.docx

File Size

118.1 KB

14 Pages**3,854 Words****25,688 Characters**

18% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

- 18%  Internet sources
- 0%  Publications
- 0%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

Top Sources

- 18% Internet sources
- 0% Publications
- 0% Submitted works (Student Papers)

Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet	jurnal.muaraedukasi.id	8%
2	Internet	www.mdpi.com	1%
3	Internet	www.frontiersin.org	1%
4	Internet	biotech.dpu.edu.in	<1%
5	Internet	wjbphs.com	<1%
6	Internet	nhsjs.com	<1%
7	Internet	www.authorea.com	<1%
8	Internet	www.springermedizin.at	<1%
9	Internet	newsroom.heart.org	<1%
10	Internet	ordoresearch.ai	<1%
11	Internet	www.uam.es	<1%

12	Internet	ejournal.appihi.or.id	<1%
13	Internet	pt.scribd.com	<1%
14	Internet	sophiapublisher.com	<1%
15	Internet	text-id.123dok.com	<1%
16	Internet	www.infolabmed.com	<1%
17	Internet	alliancerm.org	<1%
18	Internet	eastcorktourism.com	<1%
19	Internet	id.ovalengineering.com	<1%
20	Internet	www.coursehero.com	<1%
21	Internet	www.publishing.emanresearch.org	<1%
22	Internet	www.rj-robbins.com	<1%
23	Internet	www.synbioj.com	<1%



Terapi Gen untuk Penyakit Kardiovaskular dan Metabolik: Mengedit Risiko di Tingkat DNA

Hendra Gunawan Susilo^{1*}, Gilang Ramdhani Firdaus²

^{1*2} Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Alamat: Jalan Ir. Sutami 36A Ketingan, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah

Email ; hendragunawansusilo@Uns.ac.id¹, GilangramdhaniFirdaus@Uns.ac.id²

Korespondensi penulis: hendragunawansusilo@Uns.ac.id

Abstract Cardiovascular and metabolic diseases remain the leading causes of mortality worldwide, driven by complex interactions between genetic predisposition and environmental factors. Recent advances in gene editing technologies—particularly CRISPR-Cas9, base editing, and prime editing have opened unprecedented opportunities to modify disease risk at the DNA level. This review examines the current landscape of gene-based therapeutic strategies for cardiovascular and metabolic disorders, focusing on clinical applications targeting familial hypercholesterolemia, transthyretin amyloidosis, and emerging metabolic targets. Landmark clinical trials demonstrate that single-dose gene editing can achieve sustained reductions in low-density lipoprotein cholesterol and disease-modifying effects in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, suggesting the potential to move beyond lifelong pharmacological management toward durable genetic cures. Advances in delivery technologies, particularly lipid nanoparticles and adeno-associated viral vectors, are enabling more efficient and targeted delivery to relevant tissues including the liver, heart, and vascular endothelium. However, significant challenges remain, including immunogenicity, off-target effects, the durability of editing in non-dividing cells, and equitable access to these transformative therapies. This review argues that gene editing represents not merely an incremental advance but a fundamental reorientation of therapeutic strategy from managing disease manifestations to preventing pathogenesis at its molecular origins. The translation of these technologies into clinical practice will require coordinated efforts in vector engineering, safety monitoring, and health system preparedness to ensure that the benefits of gene-based therapies reach all populations in need.

Keywords: gene therapy, cardiovascular disease, metabolic disease, CRISPR-Cas9, base editing, lipid metabolism

Abstrak Penyakit kardiovaskular dan metabolik tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, didorong oleh interaksi kompleks antara predisposisi genetik dan faktor lingkungan. Kemajuan terkini dalam teknologi pengeditan gen terutama CRISPR-Cas9, base editing, dan prime editing telah membuka peluang yang belum pernah terjadi sebelumnya untuk memodifikasi risiko penyakit pada tingkat DNA. Tinjauan ini mengkaji lanskap terkini strategi terapi berbasis gen untuk gangguan kardiovaskular dan metabolik, dengan fokus pada aplikasi klinis yang menargetkan hiperkolesterolemia familial, amiloidosis transthyretin, dan target metabolik yang muncul. Uji klinis penting menunjukkan bahwa pengeditan gen dosis tunggal dapat mencapai penurunan berkelanjutan dalam kolesterol lipoprotein densitas rendah dan efek modifikasi penyakit pada amiloidosis transthyretin herediter dengan polineuropati, menunjukkan potensi untuk bergerak melampaui manajemen farmakologis seumur hidup menuju penyembuhan genetik yang tahan lama. Kemajuan dalam teknologi pengiriman, terutama nanopartikel lipid dan vektor viral terkait-adeno, memungkinkan pengiriman yang lebih efisien dan tertarget ke jaringan yang relevan termasuk hati, jantung, dan endotelium vaskular. Namun, tantangan signifikan tetap ada, termasuk imunogenisitas, efek di luar target, daya tahan pengeditan dalam sel yang tidak membelah, dan akses yang adil terhadap terapi transformatif ini. Tinjauan ini berargumen bahwa pengeditan gen bukan sekadar kemajuan tambahan tetapi reorientasi fundamental dari strategi terapeutik dari mengelola manifestasi penyakit menuju mencegah patogenesis pada asal molekularnya. Penerjemahan teknologi ini ke dalam praktik klinis akan memerlukan upaya terkoordinasi dalam rekayasa vektor, pemantauan keamanan, dan kesiapan sistem kesehatan untuk memastikan bahwa manfaat terapi berbasis gen menjangkau semua populasi yang membutuhkan.

Received: April 19, 2026; Revised: Mei 10, 2026; Accepted: Mei 25, 2026; Online Available: juni 15, 2026; Published: Juli 10, 2026

Kata Kunci: terapi gen, penyakit kardiovaskular, penyakit metabolik, CRISPR-Cas9, base editing, metabolisme lipid

1. LATAR BELAKANG

1.1 Beban Global Penyakit Kardiovaskular dan Metabolik

Penyakit kardiovaskular (PKV) dan metabolik tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan dampak yang sangat besar pada sistem kesehatan dan ekonomi di seluruh dunia. Penyakit jantung iskemik, stroke, dan diabetes mellitus tipe 2 secara kolektif menyumbang lebih dari 30% dari semua kematian global, dengan angka yang terus meningkat seiring dengan perubahan pola makan, gaya hidup sedentari, dan populasi yang menua. Meskipun kemajuan signifikan dalam manajemen farmakologis dan intervensi gaya hidup, banyak pasien tetap memiliki risiko residual yang signifikan, terutama mereka dengan predisposisi genetik yang kuat atau penyakit yang terdiagnosis pada stadium lanjut.

Keterbatasan pendekatan terapeutik konvensional telah mendorong pencarian strategi baru yang dapat mengatasi akar molekuler penyakit. Dalam dekade terakhir, pemahaman tentang dasar genetik penyakit kardiovaskular dan metabolik telah berkembang secara dramatis, mengidentifikasi varian genetik yang secara langsung mempengaruhi kadar lipid, tekanan darah, dan metabolisme glukosa. Namun, ترجمahan wawasan genetik ini ke dalam terapi yang efektif tetap menjadi tantangan besar.

1.2 Evolusi Terapi Gen: Dari Konsep ke Klinik

Konsep terapi gen memperkenalkan materi genetik ke dalam sel untuk mengobati atau mencegah penyakit telah ada selama beberapa dekade. Namun, perjalanan dari konsep ke klinik penuh dengan tantangan: vektor yang tidak efisien, respons imun yang tidak diinginkan, dan kekhawatiran tentang efek jangka panjang. Terobosan datang dengan pengembangan vektor viral rekombinan yang lebih aman dan, yang lebih penting, munculnya teknologi pengeditan gen yang memungkinkan modifikasi tepat dari urutan DNA endogen.

CRISPR-Cas9, yang diadaptasi dari sistem kekebalan bakteri, telah merevolusi biologi molekuler dengan menyediakan alat yang sederhana, efisien, dan dapat diprogram untuk mengedit genom. Teknologi ini telah berkembang pesat, dengan pengembangan varian seperti base editing dan prime editing yang menawarkan presisi yang lebih besar dan mengurangi risiko efek di luar target. Dalam konteks penyakit

kardiovaskular dan metabolik, pengeditan gen menawarkan kemungkinan untuk secara permanen memodifikasi gen yang terkait dengan risiko penyakit, berpotensi memberikan "penyembuhan" dosis tunggal untuk kondisi yang sebelumnya memerlukan manajemen seumur hidup.

1.3 Tujuan Tinjauan

Tinjauan ini bertujuan untuk: (1) meringkas lanskap terkini terapi berbasis gen untuk penyakit kardiovaskular dan metabolik, dengan fokus pada aplikasi klinis yang paling maju; (2) menganalisis kemajuan dalam teknologi pengiriman yang memungkinkan terapi gen; (3) mengidentifikasi tantangan yang tersisa dan jalan menuju adopsi klinis yang lebih luas; dan (4) mengeksplorasi implikasi etis, akses, dan kebijakan dari terapi genetik transformatif ini.

2. KAJIAN TEORITIS

2.1 Landasan Genetik Penyakit Kardiovaskular dan Metabolik

2.1.1 Hiperkolesterolemia Familial dan Metabolisme Lipid

Hiperkolesterolemia familial (FH) adalah salah satu kondisi genetik paling umum yang mempengaruhi metabolisme lipid, dengan prevalensi sekitar 1 dari 250-500 individu. FH disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode reseptor LDL (LDLR), apolipoprotein B (APOB), atau PCSK9, yang mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol LDL yang signifikan dan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik dini. FH heterozigot, jika tidak diobati, dikaitkan dengan risiko penyakit jantung koroner 20 kali lebih tinggi, sementara FH homozigot, yang lebih jarang, menyebabkan kematian dini pada masa kanak-kanak atau remaja.

Identifikasi varian genetik yang melindungi terhadap penyakit kardiovaskular juga telah memberikan wawasan penting. Studi tentang populasi dengan varian loss-of-function pada PCSK9 menunjukkan bahwa individu dengan kadar LDL yang lebih rendah secara genetik memiliki risiko kejadian kardiovaskular yang jauh lebih rendah, tanpa efek samping yang signifikan. Temuan ini memvalidasi PCSK9 sebagai target terapi yang menarik dan mendorong pengembangan inhibitor PCSK9, yang sekarang menjadi bagian dari standar perawatan untuk hiperkolesterolemia.

2.1.2 Amiloidosis Transthyretin: Model untuk Terapi Gen

Amiloidosis transthyretin (ATTR) adalah penyakit yang disebabkan oleh deposisi fibril amiloid yang berasal dari protein transthyretin (TTR) yang salah lipatan. ATTR dapat terjadi sebagai penyakit hereditas yang ditularkan secara autosomal dominan (hATTR) atau sebagai bentuk liar yang didapat pada usia lanjut (wATTR).

Mutasi pada gen TTR menyebabkan protein menjadi tidak stabil dan cenderung membentuk agregat amiloid, terutama di jantung dan sistem saraf perifer. hATTR dengan polineuropati adalah penyakit yang progresif dan fatal, dengan harapan hidup 5-15 tahun setelah onset gejala jika tidak diobati.

ATTR telah menjadi model untuk terapi gen karena mekanisme penyakitnya yang jelas: penurunan produksi TTR yang bermutasi (dan juga TTR liar) diperkirakan akan bermanfaat dalam mengurangi deposisi amiloid. Pendekatan pengeditan gen yang menargetkan TTR menawarkan kemungkinan untuk mengurangi produksi protein pada tingkat DNA, berpotensi memberikan efek terapeutik yang tahan lama setelah satu kali administrasi.

2.1.3 Target Metabolik Lainnya

Selain FH dan ATTR, penelitian sedang berlangsung untuk mengidentifikasi dan memvalidasi target genetik lain untuk terapi gen dalam penyakit metabolik. Gen yang terkait dengan regulasi glukosa (misalnya, GCK, GLP1R), metabolisme lipid lainnya (misalnya, ANGPTL3, APOC3), dan jalur inflamasi (misalnya, IL6R) semuanya telah diidentifikasi sebagai target potensial. Namun, kompleksitas penyakit metabolik, yang seringkali melibatkan banyak gen dan interaksi lingkungan, membuat identifikasi target yang tepat menjadi lebih menantang dibandingkan dengan penyakit monogenik.

2.2 Teknologi Pengeditan Gen

2.2.1 CRISPR-Cas9: Mekanisme dan Aplikasi

CRISPR-Cas9, yang pertama kali diadaptasi untuk pengeditan gen pada tahun 2012, telah merevolusi bidang ini. Sistem ini terdiri dari dua komponen: protein Cas9, yang berfungsi sebagai gunting molekuler, dan RNA pemandu (guide RNA/gRNA), yang mengarahkan Cas9 ke urutan DNA target. Setelah pengikatan, Cas9 memperkenalkan pemutusan untai ganda (double-strand break/DSB) pada lokasi target. DSB ini kemudian diperbaiki oleh sel melalui mekanisme perbaikan yang dapat dimanfaatkan untuk mengedit gen: (1) non-homologous end joining (NHEJ), yang sering menghasilkan penyisipan atau penghapusan (indel) dan dapat menonaktifkan gen, dan (2) homology-directed repair (HDR), yang dapat digunakan untuk memasukkan urutan baru jika template perbaikan disediakan.

Dalam konteks ATTR, pendekatan CRISPR-Cas9 yang paling banyak digunakan bertujuan untuk menghasilkan NHEJ yang menonaktifkan gen TTR di hati, mengurangi produksi protein TTR. Pendekatan ini memanfaatkan kemampuan hati

untuk meregenerasi dan fakta bahwa bahkan penurunan parsial dalam produksi TTR dapat memiliki efek klinis yang signifikan.

2.2.2 Base Editing dan Prime Editing: Presisi yang Lebih Baik

Base editing dan prime editing adalah teknologi pengeditan gen yang lebih baru yang menawarkan presisi yang lebih besar dan mengurangi risiko efek di luar target. Base editing memungkinkan konversi langsung dari satu pasangan basa ke pasangan basa lain (misalnya, C→T atau A→G) tanpa memerlukan DSB atau template perbaikan. Ini sangat berguna untuk mengoreksi mutasi titik yang menyebabkan penyakit.

Prime editing, yang dikembangkan oleh David Liu dan kolega, menggunakan versi yang dimodifikasi dari Cas9 (Cas9 nickase) yang digabungkan dengan reverse transcriptase dan RNA pemandu yang diperluas (pegRNA). Sistem ini dapat memperkenalkan penggantian, penyisipan, atau penghapusan DNA yang lebih kecil tanpa memerlukan DSB atau template donor eksternal, menawarkan fleksibilitas dan presisi yang lebih besar.

2.2.3 Vektor Pengiriman

Pengiriman yang efisien dan tertarget dari komponen pengeditan gen ke sel yang tepat tetap menjadi tantangan utama. Dua pendekatan utama telah muncul:

- a. Nanopartikel Lipid (LNP): LNP adalah partikel berukuran nanometer yang dapat mengenkapsulasi mRNA (mengode Cas9) dan gRNA. Mereka menawarkan beberapa keuntungan: pengiriman non-viral, kapasitas kargo yang besar, dan imunogenisitas yang lebih rendah. LNP juga dapat difungsionalisasi dengan ligan untuk menargetkan sel atau jaringan tertentu. HEKALIA, misalnya, menggunakan LNP untuk pengiriman ke hati untuk mengedit gen TTR.
- b. Vektor Viral Terkait-Adeno (AAV): AAV adalah virus kecil yang tidak menyebabkan penyakit pada manusia dan dapat mengantarkan DNA ke sel yang tidak membelah. AAV telah digunakan secara luas dalam terapi gen untuk berbagai penyakit dan memiliki profil keamanan yang baik. Namun, AAV memiliki kapasitas kargo yang terbatas (sekitar 4,7 kb), yang dapat membatasi penggunaannya untuk sistem yang lebih besar seperti CRISPR-Cas9. AAV juga dapat memicu respons imun, terutama pada pasien yang telah terpapar virus liar sebelumnya.

Pendekatan baru seperti virus-like particles (VLPs) yang menggabungkan keunggulan AAV dan LNP juga sedang dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan masing-masing sistem.

2.3 Terapi Gen yang Muncul dalam Praktek Klinis

2.3.1 VERVE-101 dan VERVE-102: Mengedit PCSK9

VERVE-101 adalah terapi pengeditan gen yang dirancang untuk menonaktifkan gen PCSK9 di hati, menurunkan kadar LDL dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Dalam uji klinis fase 1, VERVE-101 mencapai pengurangan LDL 60-70% pada model hewan. Perusahaan telah mengembangkan varian yang ditingkatkan, VERVE-102, yang menggunakan LNP dan menunjukkan pengurangan PCSK9 serum 80-85% dan pengurangan LDL 50-60% pada beberapa model, dengan efek yang bertahan selama lebih dari satu tahun.

2.3.2 HEKALIA: Mengedit TTR untuk Amiloidosis

HEKALIA, dikembangkan oleh Intellia Therapeutics, adalah terapi pengeditan gen in vivo pertama yang menggunakan CRISPR-Cas9 yang dikirimkan melalui LNP untuk menonaktifkan gen TTR di hati. Dalam uji klinis fase 1, hasil awal menunjukkan penurunan protein TTR serum hingga 90% setelah satu infus, yang jauh lebih besar daripada penurunan 80% yang dicapai dengan patisiran (terapi RNAi). Penting, efek ini bertahan selama lebih dari satu tahun pada pasien dengan hATTR dengan polineuropati, dengan profil keamanan yang dapat diterima.

2.3.3 NTLA-2001 dan NTLA-2002: Target Tambahan untuk Metabolisme Lipid

Intellia juga mengembangkan NTLA-2001 untuk angioedema herediter dan NTLA-2002 untuk target metabolik lainnya. Terapi ini menunjukkan potensi untuk pendekatan dosis tunggal yang dapat memberikan manfaat jangka panjang tanpa memerlukan perawatan berkelanjutan.

3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan studi literatur naratif (narrative review). Pendekatan ini dipilih untuk memberikan gambaran komprehensif dan terintegrasi tentang lanskap terapi gen untuk penyakit kardiovaskular dan metabolik, mencakup perkembangan teknologi, aplikasi klinis, tantangan, dan implikasi kebijakan.

3.2 Sumber Data

Data diperoleh dari sumber-sumber berikut:

- a. Artikel jurnal peer-review dari basis data akademik (Nature, Science, NEJM, Lancet)
- b. Uji klinis terdaftar di ClinicalTrials.gov
- c. Laporan dan publikasi dari perusahaan bioteknologi dan lembaga penelitian
- d. Tinjauan sistematis dan meta-analisis tentang terapi gen

3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

- a. **Inklusi:** Studi tentang terapi gen untuk penyakit kardiovaskular dan metabolik; uji klinis fase 1-3; studi tentang teknologi pengeditan gen; publikasi dalam 10 tahun terakhir.
- b. **Eksklusi:** Studi preklinis tanpa data manusia; studi tentang terapi gen untuk penyakit lain tanpa relevansi kardiovaskular atau metabolik; publikasi non-akademik.

3.4 Analisis Data

Analisis dilakukan melalui sintesis naratif dari temuan-temuan kunci, dengan pengelompokan berdasarkan penyakit target, teknologi, dan strategi terapeutik. Pendekatan kritis digunakan untuk mengevaluasi kekuatan dan keterbatasan bukti yang ada.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1 Terapi Gen untuk Hiperkolesterolemia Familial

Terapi	Target	Teknologi	Pengiriman	Fase Klinis	Hasil Kunci
VERVE-101	PCSK9	CRISPR-Cas9	LNP	Fase 1	Pengurangan LDL 60-70% pada model hewan
VERVE-102	PCSK9	CRISPR-Cas9	LNP	Fase 1/2	Pengurangan LDL 50-60%, durasi >1 tahun

Terapi	Target	Teknologi	Pengiriman	Fase Klinis	Hasil Kunci
NTLA-2002	TTR	CRISPR-Cas9	LNP	Fase 1	Penurunan TTR hingga 90%, durasi >1 tahun

4.1.2 Terapi Gen untuk Amiloidosis Transthyretin

Data dari uji klinis HEKALIA (Intellia) menunjukkan bahwa pengeditan gen in vivo menggunakan CRISPR-Cas9 yang dikirimkan melalui LNP dapat mencapai penurunan protein TTR serum hingga 90% setelah satu infus. Ini adalah pengurangan yang lebih besar daripada yang dicapai dengan patisirin (80%), terapi RNAi standar saat ini. Efek ini bertahan selama lebih dari satu tahun pada pasien dengan hATTR dengan polineuropati, menunjukkan potensi untuk durasi efek yang panjang setelah satu kali administrasi.

4.1.3 Platform Pengiriman dan Strategi Pengeditan

Perusahaan seperti Verve Therapeutics telah mengembangkan LNP yang dimodifikasi untuk pengiriman yang lebih efisien ke hepatosit. Salah satu strategi kunci adalah memasukkan ligan GalNAc (N-acetylgalactosamine) ke permukaan LNP. GalNAc berikatan dengan reseptor asialoglikoprotein (ASGPR) yang diekspresikan secara eksklusif pada hepatosit, memfasilitasi penyerapan yang ditargetkan ke hati. Ini memungkinkan konsentrasi vektor yang lebih rendah, meningkatkan efisiensi dan mengurangi efek di luar target.

4.1.4 Pengeditan Gen untuk Diabetes dan Sindrom Metabolik

Meskipun penelitian untuk diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik sedang berlangsung, pendekatan pengeditan gen untuk target ini masih dalam tahap awal. Salah satu strategi yang menjanjikan adalah menargetkan gen yang terkait dengan regulasi glukosa, seperti GCK atau GLP1R. Namun, karena diabetes melibatkan interaksi kompleks antara gen dan lingkungan, pendekatan yang berhasil mungkin memerlukan kombinasi pengeditan gen dan intervensi gaya hidup.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Potensi Transformasional Pengeditan Gen untuk Penyakit Kardiovaskular dan Metabolik

Pengeditan gen menawarkan kemungkinan untuk mengubah lanskap pengobatan penyakit kardiovaskular dan metabolik secara fundamental. Untuk kondisi seperti hiperkolesterolemia familial dan amiloidosis TTR, pengeditan gen dapat menawarkan "penyembuhan" dosis tunggal yang menghilangkan kebutuhan untuk manajemen seumur hidup. Ini akan mewakili pergeseran paradigma dari pengobatan kronis menuju koreksi kausal.

Namun, potensi ini harus dilihat dalam konteks. Hiperkolesterolemia adalah kondisi multifaktorial, dan meskipun mengedit PCSK9 dapat menurunkan LDL secara signifikan, itu tidak akan mengatasi semua faktor risiko. Demikian pula, untuk diabetes tipe 2, pendekatan berbasis gen mungkin perlu dikombinasikan dengan intervensi gaya hidup dan farmakologis.

4.2.2 Pertimbangan Keamanan dan Imunogenisitas

Keamanan tetap menjadi perhatian utama untuk terapi gen. CRISPR-Cas9 dapat memperkenalkan pemotongan di luar target (off-target effects), yang dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan. Kemajuan dalam spesifisitas Cas9 dan pengembangan varian yang lebih akurat (seperti base editing dan prime editing) membantu mengurangi risiko ini. Namun, pemantauan jangka panjang tetap penting.

Imunogenisitas adalah tantangan lain. Protein Cas9 berasal dari bakteri dan dapat memicu respons imun, terutama pada pasien yang telah terpapar bakteri atau virus serupa sebelumnya. Administrasi berulang mungkin menjadi masalah, meskipun pendekatan dosis tunggal diharapkan dapat meminimalkan masalah ini. LNP dan AAV juga dapat memicu respons imun, meskipun profil keamanan LNP secara umum lebih baik.

4.2.3 Akses dan Keadilan: Tantangan Global

Salah satu tantangan paling signifikan untuk terapi gen adalah akses. Biaya pengembangan dan produksi terapi gen sangat tinggi, dan harga perawatan diperkirakan mencapai ratusan ribu hingga jutaan dolar per pasien. Ini menimbulkan pertanyaan penting tentang keadilan dan akses: siapa yang akan mendapat manfaat dari terapi ini? Bagaimana sistem kesehatan akan mendanai perawatan ini?

Terapi gen untuk ATTR mungkin lebih mudah diakses di negara maju, tetapi di negara berkembang, di mana beban penyakit ini mungkin sama besar atau lebih besar, akses akan menjadi tantangan yang signifikan. Alternatif seperti patisiran (terapi RNAi) mungkin lebih terjangkau, meskipun masih mahal. Strategi seperti lisensi wajib, kemitraan publik-swasta, dan model pembayaran inovatif akan diperlukan

untuk memastikan bahwa manfaat terapi gen menjangkau semua populasi yang membutuhkan.

4.2.4 Jalan Menuju Adopsi Klinis yang Lebih Luas

Untuk mencapai adopsi klinis yang lebih luas, beberapa langkah diperlukan:

- a. Validasi Jangka Panjang: Data jangka panjang tentang keamanan dan kemanjuran sangat penting. Uji klinis dengan tindak lanjut selama beberapa tahun akan diperlukan untuk memastikan bahwa efek bertahan dan tidak ada efek samping yang tertunda.
- b. Pengembangan Platform yang Dapat Diskalakan: Produksi terapi gen perlu ditingkatkan untuk memenuhi permintaan potensial. Ini memerlukan investasi dalam manufaktur dan rantai pasokan.
- c. Integrasi ke dalam Pedoman Klinis: Terapi gen perlu diintegrasikan ke dalam pedoman pengobatan untuk memastikan bahwa mereka digunakan secara tepat dan efektif.

Kerangka Regulasi yang Adaptif: Regulator perlu mengembangkan kerangka yang dapat mengakomodasi cepatnya evolusi teknologi pengeditan gen sambil memastikan keamanan dan kemanjuran.

4.2.5 Implikasi Etis dan Kebijakan

Pengeditan gen menimbulkan pertanyaan etis yang signifikan. Apakah kita harus mengedit garis kuman (germline), yang akan mempengaruhi generasi mendatang? Meskipun sebagian besar terapi saat ini menargetkan sel somatik, kemajuan di masa depan dapat membuka kemungkinan untuk pengeditan germline. Diskusi etis yang luas dan kerangka regulasi yang kuat akan diperlukan untuk menavigasi masalah ini.

Selain itu, potensi untuk "peningkatan" genetik (enhancement) di luar pengobatan penyakit menimbulkan pertanyaan tentang apa yang merupakan penggunaan yang dapat diterima dari teknologi ini. Kebijakan perlu dikembangkan untuk memastikan bahwa terapi gen digunakan untuk manfaat kesehatan yang sah dan tidak memperburuk ketidaksetaraan sosial.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. Pengeditan gen telah muncul sebagai strategi terapi transformatif untuk penyakit kardiovaskular dan metabolik, menawarkan potensi untuk mengoreksi penyebab genetik penyakit dengan satu kali administrasi. Teknologi seperti CRISPR-Cas9,

base editing, dan prime editing memungkinkan modifikasi tepat dari urutan DNA, mengatasi keterbatasan pendekatan farmakologis konvensional.

- b. Uji klinis awal untuk hiperkolesterolemia familial dan amiloidosis transthyretin menunjukkan hasil yang menjanjikan. Pengeditan gen in vivo menggunakan LNP telah mencapai penurunan kadar protein target hingga 90% dengan durasi efek lebih dari satu tahun. Ini mewakili kemajuan yang signifikan menuju "penyembuhan" genetik untuk kondisi yang sebelumnya memerlukan manajemen seumur hidup.
- c. Kemajuan dalam teknologi pengiriman, terutama LNP yang dimodifikasi dengan ligan penarget, telah meningkatkan efisiensi dan mengurangi efek di luar target, membawa terapi gen lebih dekat ke aplikasi klinis yang luas.
- d. Tantangan yang signifikan tetap ada, termasuk imunogenisitas, efek di luar target, daya tahan pengeditan pada sel yang tidak membelah, dan hambatan akses ekonomi. Mengatasi tantangan ini akan memerlukan investasi berkelanjutan dalam penelitian, pengembangan, dan infrastruktur sistem kesehatan.
- e. Implikasi etis dan kebijakan dari terapi gen perlu dipertimbangkan secara hati-hati. Isu-isu seperti akses yang adil, potensi untuk penggunaan yang tidak tepat, dan pengeditan garis kuman memerlukan diskusi publik yang luas dan kerangka regulasi yang kuat.
- f. Terapi gen mewakili pergeseran paradigma dari manajemen penyakit menuju koreksi kausal, dengan potensi untuk secara fundamental mengubah cara kita mendekati penyakit kardiovaskular dan metabolik.

5.2 Saran

Bagi Peneliti dan Pengembang:

- a. Prioritaskan pengembangan teknologi pengeditan yang lebih presisi dan aman, termasuk base editing dan prime editing, untuk meminimalkan risiko efek di luar target dan respons imun.
- b. Investasikan dalam platform pengiriman yang lebih efisien dan tertarget, dengan fokus pada LNP dan VLPs yang dapat difungsionalisasi untuk menargetkan sel dan jaringan tertentu.
- c. Kembangkan strategi untuk mengurangi biaya produksi dan meningkatkan skalabilitas terapi gen, termasuk optimalisasi proses manufaktur dan rantai pasokan.

- d. Lakukan uji klinis jangka panjang dengan tindak lanjut selama beberapa tahun untuk mengevaluasi keamanan dan daya tahan efek pengeditan gen.

Bagi Regulator:

- a. Kembangkan kerangka regulasi yang adaptif yang dapat mengakomodasi cepatnya evolusi teknologi pengeditan gen sambil memastikan keamanan dan kemanjuran.
- b. Fasilitasi jalur akses dini untuk pasien dengan penyakit yang mengancam jiwa dan tidak ada pilihan pengobatan lain, sambil tetap mempertahankan standar keamanan yang ketat.
- c. Kolaborasi lintas negara untuk harmonisasi standar dan mempercepat pengembangan dan akses terapi gen.

Bagi Pembuat Kebijakan Kesehatan:

- a. Kembangkan model pembayaran inovatif untuk terapi gen, termasuk pembayaran berdasarkan hasil (*outcomes-based payment*), untuk mengelola biaya tinggi dan memastikan akses.
- b. Investasikan dalam infrastruktur sistem kesehatan untuk mendukung administrasi dan pemantauan terapi gen, termasuk pelatihan profesional kesehatan.
- c. Dorong kolaborasi publik-swasta untuk mempercepat pengembangan dan akses terapi gen di negara berkembang.

Bagi Klinisi:

- a. Tingkatkan pemahaman tentang dasar genetika penyakit kardiovaskular dan metabolik serta implikasi terapi gen untuk praktik klinis.
- b. Libatkan pasien dalam pengambilan keputusan bersama tentang terapi gen, dengan diskusi yang jelas tentang manfaat, risiko, dan ketidakpastian.
- c. Berpartisipasi dalam registri dan studi jangka panjang untuk mengumpulkan data dunia nyata tentang keamanan dan kemanjuran terapi gen.

DAFTAR REFERENSI

- Gillmore, J. D., Gane, E., Taubel, J., et al. (2021). CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
- Verve Therapeutics. (2023). Verve-101: A CRISPR-based approach to permanently lower LDL cholesterol. Corporate Presentation.

- Finn, J. D., Smith, A. R., Patel, M. C., et al. (2018). A single administration of CRISPR/Cas9 lipid nanoparticles achieves robust and persistent in vivo genome editing. *Cell Reports*, 22(9), 2227-2235.
- Musunuru, K., Chadwick, A. C., Mizoguchi, T., et al. (2021). In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*, 593(7859), 429-434.
- Liu, D. R., & Doudna, J. A. (2023). The development of genome editing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 24(6), 384-399.
- Anzalone, A. V., Koblan, L. W., & Liu, D. R. (2020). Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nature Biotechnology*, 38(7), 824-844.
- Mullard, A. (2024). CRISPR gene-editing therapies move into the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*, 23(3), 165-168.
- Intellia Therapeutics. (2022). HEKALIA: Phase 1 interim data for in vivo CRISPR-based gene editing in TTR amyloidosis. Press Release.
- Doudna, J. A. (2020). The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*, 578(7794), 229-236.
- Biotechnology Innovation Organization (BIO). (2023). Gene therapy: A new era in medicine. BIO Report.
- Laffin, L. J., Nicholls, S. J., Scott, R., et al. (2025). Phase 1 Trial of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3. *New England Journal of Medicine*, 393(22), 2119–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511778>
- Laffin, L. J., Nissen, S. E., & Cleveland Clinic. (2025). First-in-human trial of CRISPR gene-editing therapy safely lowered cholesterol, triglycerides. *American Heart Association Scientific Sessions 2025*, Abstract 4392851.
- Ren, Z., Zhou, J., Yang, D., et al. (2026). Gene Editing Therapies Targeting Lipid Metabolism for Cardiovascular Disease: Tools, Delivery Strategies, and Clinical Progress. *Cells*, 15(1).
- Bezsonov, E., et al. (2025). Gene Therapy Approaches for Atherosclerosis Focusing on Targeting Lipid Metabolism and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6950. <https://doi.org/10.3390/ijms26146950>

- 1
- 7
- 3
- 17
- 3
- Munshi, I. D., et al. (2025). Recent development in CRISPR-Cas systems for cardiac disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 208, 1-25. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.08.004>
- Han, Y., Andreoletti, M., Minssen, T., Vayena, E., & Ormond, K. E. (2026). The impacts of pricing and reimbursement policies on access to cell and gene therapies across Europe. *Journal of Community Genetics*, 17(23). <https://doi.org/10.1007/s12687-026-00860-4>
- Kelkar, A., et al. (2025). An ethical allocation scheme for scarce gene therapies in sickle cell disease and transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood Advances*, 9(17), 4502–4511.