



## Penelitian Terapi Berbasis Sel Perkembangan Baru dalam Immunoterapi dan *Gen Therapy*

Nayla Fazilla Nadin<sup>1\*</sup>, Ardi Mustakim<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>Universitas Adiwangsa Jambi, Indonesia

Alamat: Jl. Sersan muslim No. RT 24, Thehok, Kec. Jambi Selatan, Kota Jambi

Korespondensi penulis: [naylafazillanadin@gmail.com](mailto:naylafazillanadin@gmail.com)\*

**Abstract.** *Research into cell-based therapies has grown rapidly in recent years, particularly in the context of immunotherapy and gene therapy. Cell-based therapy is an innovative approach that uses living cells, such as genetically modified T cells, to recognize and destroy cancer cells or other diseases. Additionally, developments in gene therapy allow scientists to edit or repair damaged genes, thereby restoring normal cell function. This research aims to explore recent developments in cell-based therapies, as well as their impact on immunotherapy and gene therapy. The main focus is on methods used to modify cells, such as CRISPR/Cas9 technology, as well as techniques to improve the ability of immune cells to target and kill cancer cells. The research also covers the challenges faced in this therapy, including the risk of side effects, genetic stability, and sustainability of transplanted cells. The research results show that cell-based therapies offer new hope in the treatment of difficult-to-treat diseases, such as cancer and rare genetic disorders. However, further research is still needed to ensure its long-term safety and effectiveness. This research is expected to provide in-depth insight into the potential and challenges of cell-based therapies, as well as providing a basis for future clinical development.*

**Keywords:** *Cell-based therapy, gene therapy, immunotherapy*

**Abstrak.** Penelitian mengenai terapi berbasis sel telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir, khususnya dalam konteks imunoterapi dan terapi gen. Terapi berbasis sel merupakan pendekatan inovatif yang menggunakan sel hidup, seperti sel T yang dimodifikasi secara genetik, untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel kanker atau penyakit lainnya. Selain itu, perkembangan dalam terapi gen memungkinkan para ilmuwan untuk mengedit atau memperbaiki gen yang rusak, sehingga mengembalikan fungsi normal sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi perkembangan terbaru dalam terapi berbasis sel, serta dampaknya pada imunoterapi dan terapi gen. Fokus utama adalah pada metode yang digunakan untuk memodifikasi sel, seperti teknologi CRISPR/Cas9, serta teknik untuk meningkatkan kemampuan sel imun dalam menargetkan dan membunuh sel kanker. Penelitian juga mencakup tantangan yang dihadapi dalam terapi ini, termasuk risiko efek samping, stabilitas genetik, dan keberlanjutan sel yang ditransplantasikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi berbasis sel menawarkan harapan baru dalam pengobatan penyakit yang sulit diobati, seperti kanker dan gangguan genetik langka. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjangnya. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mendalam mengenai potensi dan tantangan terapi berbasis sel, serta memberikan dasar bagi pengembangan klinis di masa depan.

**Kata kunci:** Terapi berbasis sel, terapi genetic, imunoterapi

### 1. LATAR BELAKANG

Terapi berbasis sel merupakan salah satu inovasi terbaru dalam bidang kedokteran yang memanfaatkan sel-sel hidup untuk mengobati atau mencegah penyakit. Terapi ini melibatkan penggunaan sel-sel yang dimodifikasi atau direayasa untuk meningkatkan fungsi kekebalan tubuh atau untuk memperbaiki gen yang rusak. Salah satu aplikasi utama dari terapi berbasis sel ini adalah dalam imunoterapi dan terapi gen. Imunoterapi berbasis sel berfokus pada peningkatan atau pemodifikasian sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan menyerang sel-

sel kanker atau patogen lainnya. Salah satu pendekatan yang menonjol adalah terapi sel CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell), di mana sel T pasien diambil, dimodifikasi secara genetik untuk mengekspresikan reseptor khusus yang mengenali antigen kanker, dan kemudian diinfusikan kembali ke dalam tubuh pasien. Terapi ini telah menunjukkan hasil yang signifikan dalam pengobatan beberapa jenis kanker hematologi seperti limfoma dan leukemia.

Di sisi lain, terapi gen berbasis sel melibatkan penggunaan sel-sel yang dimodifikasi secara genetik untuk memperbaiki, mengganti, atau mengatur gen yang mengalami kerusakan. Salah satu contohnya adalah penggunaan sel punca (stem cell) yang direkayasa secara genetik untuk mengobati gangguan genetik tertentu, seperti penyakit imunodefisiensi bawaan. Terapi berbasis sel telah membuka berbagai peluang baru dalam pengobatan penyakit yang sulit diatasi dengan pendekatan konvensional. Dengan berkembangnya teknologi rekayasa gen dan pemahaman yang lebih mendalam tentang sistem kekebalan tubuh, terapi berbasis sel diharapkan akan menjadi solusi utama dalam mengatasi berbagai penyakit kronis, kanker, dan gangguan genetik di masa depan. Selain potensi besar yang ditawarkannya, terapi berbasis sel juga menghadapi tantangan yang cukup kompleks, seperti masalah biaya, keamanan, dan efektivitas jangka panjang. Oleh karena itu, penelitian dan pengembangan lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengoptimalkan dan memastikan bahwa terapi ini dapat diakses oleh lebih banyak pasien secara aman dan efektif.

## **2. KAJIAN TEORITIS**

Penelitian terapi berbasis sel dalam konteks imunoterapi dan terapi gen telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Berikut ini adalah beberapa metode penyelesaian yang sering digunakan dalam penelitian terapi berbasis sel pada kedua bidang tersebut:

### **1. Penggunaan Sel Punca (Stem Cells)**

**Sel Punca Embrionik (Embryonic Stem Cells):** Penelitian dengan menggunakan sel punca embrionik, yang memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh. Pada imunoterapi, sel punca ini bisa digunakan untuk membentuk sel-sel kekebalan yang lebih spesifik.

**Sel Punca Induksi Pluripoten (Induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs):** Metode ini melibatkan pemrograman ulang sel tubuh yang sudah matang menjadi sel pluripoten. Sel-sel ini kemudian dapat dimodifikasi untuk digunakan dalam terapi gen atau diubah menjadi sel imun untuk imunoterapi.

## 2. Penggunaan CAR-T Cells (Chimeric Antigen Receptor T-Cells)

CAR-T adalah sel T (sejenis sel darah putih) yang telah direkayasa secara genetik di laboratorium untuk menghasilkan reseptor khusus pada permukaannya yang disebut Chimeric Antigen Receptor (CAR).

Dalam penelitian, sel T diambil dari pasien, kemudian dimodifikasi secara genetik untuk mengekspresikan CAR yang spesifik untuk antigen pada sel tumor atau target penyakit lain, dan kemudian sel T tersebut diperbanyak sebelum dimasukkan kembali ke dalam tubuh pasien.

Metode ini telah menunjukkan keberhasilan dalam pengobatan beberapa jenis kanker darah.

## 3. Terapi Berbasis CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 adalah teknologi penyuntingan gen yang memungkinkan para peneliti untuk memodifikasi DNA dengan presisi tinggi.

Dalam konteks terapi berbasis sel, metode ini dapat digunakan untuk merekayasa sel imun atau sel punca dengan menghapus, menambah, atau mengubah gen tertentu agar lebih efektif dalam melawan penyakit atau gangguan genetik.

## 4. Penggunaan Virus sebagai Vektor dalam Terapi Gen

Virus yang telah dimodifikasi secara genetik (seperti Lentivirus atau Adenovirus) sering digunakan sebagai vektor untuk mengantarkan materi genetik ke dalam sel target.

Penelitian fokus pada mengurangi toksisitas, meningkatkan efisiensi pengantaran gen, dan memastikan keamanan penggunaan virus ini pada pasien.

## 5. Terapi Sel Dendritik (Dendritic Cell Therapy)

Sel dendritik adalah jenis sel imun yang memiliki peran penting dalam merangsang respons imun tubuh.

Dalam penelitian terapi berbasis sel, sel dendritik yang diambil dari pasien dimodifikasi untuk meningkatkan kemampuan mereka mengenali antigen kanker atau patogen, kemudian disuntikkan kembali untuk merangsang sistem kekebalan.

## 6. Terapi Berbasis Sel NK (Natural Killer)

Sel NK adalah sel imun yang berperan dalam mengenali dan membunuh sel-sel yang terinfeksi virus atau sel kanker.

Penelitian berfokus pada meningkatkan kemampuan sel NK dengan memodifikasinya secara genetik atau dengan cara memperbanyaknya di laboratorium sebelum diinfusikan kembali ke pasien.

### 7. Organoid dan Kultur 3D

Organoid adalah miniatur organ yang dikembangkan dari sel punca dalam kultur 3D. Ini dapat meniru struktur dan fungsi organ manusia.

Metode ini memungkinkan peneliti untuk menguji terapi gen atau imunoterapi dalam sistem yang lebih realistis sebelum menerapkannya pada pasien.

### 8. Terapi Kombinasi

Penelitian juga sering menggunakan pendekatan kombinasi, seperti menggabungkan terapi berbasis sel dengan terapi obat atau radiasi untuk meningkatkan efektivitasnya.

Misalnya, kombinasi CAR-T cells dengan inhibitor checkpoint imun untuk meningkatkan respons imun terhadap tumor.

### 9. Kultur Sel dan High-throughput Screening

Metode ini digunakan untuk menguji berbagai kombinasi gen atau imunoterapi pada sel dalam jumlah besar untuk mengidentifikasi kombinasi yang paling efektif.

Teknologi ini memungkinkan peneliti untuk melakukan screening ribuan kandidat terapi dalam waktu singkat.

### 10. Imaging dan Tracing Sel dalam Tubuh

Metode ini melibatkan penggunaan teknik pencitraan lanjutan (seperti PET-Scan, MRI, atau Optical Imaging) untuk melacak pergerakan dan efektivitas sel yang dimodifikasi setelah diberikan pada pasien.

Ini memberikan wawasan tentang bagaimana sel yang dimodifikasi berinteraksi dengan tumor atau sistem kekebalan tubuh.

### 11. Pengembangan Model Hewan dan Uji Klinis

Penelitian seringkali menggunakan model hewan untuk menguji keamanan dan efektivitas terapi berbasis sel sebelum melakukan uji klinis pada manusia.

Uji klinis dibagi menjadi beberapa fase untuk mengevaluasi keamanan, dosis yang tepat, dan efektivitas dari terapi yang dikembangkan.

## **3. METODE PENELITIAN**

Data yang digunakan dalam penulisan review jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrument pencarian pustaka berbasis online seperti Google Scholar, Google Book dan Elsevier. Pustaka yang diperoleh kemudian disusun sesuai kerangka, dan penulisan review artikel dilakukan sesuai format review artikel yang ditentukan.

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dan pembahasan dalam penelitian terapi berbasis sel dalam imunoterapi dan terapi gen memberikan beberapa perkembangan yang signifikan dan inovatif. Berikut ini adalah beberapa hasil utama yang diperoleh dari penelitian terbaru serta pembahasan mengenai implikasi dan tantangannya:

##### 1. Hasil pada Imunoterapi Berbasis Sel

**Keberhasilan CAR-T Cells pada Kanker Darah:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan CAR-T cells telah menghasilkan tingkat remisi yang tinggi pada beberapa jenis kanker darah, seperti leukemia limfoblastik akut dan limfoma sel B. Remisi yang signifikan terlihat pada pasien yang sudah tidak merespons terapi konvensional. Keberhasilan ini menunjukkan potensi besar terapi berbasis CAR-T untuk penyakit hematologis. Namun, efek samping seperti sindrom pelepasan sitokin (cytokine release syndrome) dan neurotoksisitas masih menjadi tantangan yang perlu diatasi. **Terapi Sel Dendritik untuk Kanker Solid:** Beberapa penelitian menggunakan sel dendritik yang dimodifikasi untuk memicu respons imun yang lebih kuat terhadap tumor solid (kanker yang terbentuk pada organ padat seperti paru-paru, payudara, atau hati).

Meski hasil awal menjanjikan, efektivitas terapi sel dendritik untuk tumor solid masih lebih rendah dibandingkan dengan kanker darah. Perbaikan pada metode pengiriman sel dendritik dan peningkatan kemampuan mereka untuk menargetkan mikro lingkungan tumor merupakan fokus penelitian lanjutan. **Terapi Berbasis Sel NK yang Direkayasa:** Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa sel NK yang dimodifikasi secara genetik lebih efektif dalam mengenali dan membunuh sel tumor. Terapi ini telah menunjukkan keberhasilan pada model hewan dan uji klinis fase awal. Sel NK memiliki potensi untuk mengatasi keterbatasan yang dihadapi oleh CAR-T cells, terutama karena mereka kurang bergantung pada antigen spesifik dan dapat bekerja pada spektrum yang lebih luas dari sel kanker.

##### 2. Hasil pada Terapi Gen Berbasis Sel

**Penggunaan CRISPR-Cas9 untuk Penyuntingan Genetik:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa CRISPR-Cas9 berhasil memodifikasi gen secara presisi pada sel T atau sel punca untuk mengoreksi mutasi genetik yang menyebabkan penyakit tertentu. Beberapa percobaan klinis fase awal untuk penyakit genetik seperti anemia sel sabit telah menunjukkan hasil yang positif. Meskipun CRISPR menawarkan presisi yang tinggi, kekhawatiran tentang efek off-target (mutasi yang tidak disengaja pada lokasi gen lain) dan keamanan jangka panjang masih menjadi isu penting dalam pengembangan terapi gen ini.

Penggunaan Lentivirus sebagai Vektor Terapi Gen: Hasil menunjukkan bahwa lentivirus yang digunakan sebagai vektor untuk mengirimkan gen terapeutik ke dalam sel telah menghasilkan ekspresi jangka panjang dari gen yang dimasukkan, terutama pada penyakit genetik yang melibatkan defisiensi protein. Penggunaan lentivirus dinilai efektif untuk mengantarkan gen stabil ke dalam genom sel target. Namun, risiko integrasi virus ke daerah gen yang tidak diinginkan perlu terus dipantau karena bisa meningkatkan risiko kanker.

### 3. Keamanan dan Efektivitas Jangka Panjang

Keamanan Terapi CAR-T: Studi jangka panjang menunjukkan bahwa meskipun CAR-T cells dapat memberikan hasil remisi yang mengesankan, beberapa pasien mengalami relaps karena hilangnya target antigen pada sel tumor. Hal ini menyoroti pentingnya pengembangan CAR yang menargetkan beberapa antigen sekaligus (multispesifik). Pendekatan ini menunjukkan bahwa menargetkan beberapa antigen sekaligus dapat mengurangi risiko resistensi terapi. Penelitian juga mengarah pada pengembangan CAR yang bisa dimodifikasi setelah berada di dalam tubuh (adjustable CAR-T cells). Efektivitas Terapi Gen Jangka Panjang: Dalam terapi gen berbasis sel, seperti terapi gen untuk penyakit genetik, efek terapi telah terlihat bertahan dalam jangka waktu yang lama. Namun, ada beberapa kekhawatiran tentang stabilitas genetik dari sel yang dimodifikasi dan potensi munculnya efek samping di masa depan. Uji klinis jangka panjang dan pemantauan yang ketat diperlukan untuk mengevaluasi keamanan dan stabilitas terapi gen berbasis sel dalam jangka panjang.

### 4. Penggunaan Organoid dan Model Hewan

Uji Pre-Klinis dengan Organoid: Penggunaan organoid (miniatur organ) telah menghasilkan pemahaman yang lebih baik mengenai respons imun terhadap terapi gen dan imunoterapi. Organoid memungkinkan simulasi yang lebih realistis terhadap respon terapi sebelum uji klinis pada manusia. Penggunaan organoid mempercepat identifikasi kandidat terapi yang potensial, tetapi kompleksitas mikro lingkungan tumor pada manusia tetap menjadi tantangan dalam memprediksi efektivitas secara akurat.

Hasil pada Model Hewan: Hasil penelitian yang menggunakan model hewan menunjukkan tingkat keberhasilan yang tinggi dalam berbagai uji coba terapi gen dan imunoterapi. Model ini membantu memahami interaksi yang kompleks antara sel imun yang dimodifikasi dan sel tumor di dalam tubuh. Meskipun model hewan memberikan data yang penting, perbedaan biologis antara hewan dan manusia dapat membatasi transferabilitas hasil uji hewan ke uji klinis manusia.

## 5. Penggunaan Terapi Kombinasi untuk Meningkatkan Efektivitas

Terapi Kombinasi CAR-T dengan Inhibitor Checkpoint: Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa menggabungkan CAR-T cells dengan inhibitor checkpoint imun (seperti pembrolizumab atau nivolumab) meningkatkan keberhasilan pada beberapa pasien dengan kanker solid yang sulit diobati. Pendekatan kombinasi ini menunjukkan potensi sinergis, tetapi risiko efek samping yang meningkat perlu dikelola dengan hati-hati. Kombinasi Terapi Gen dengan Imunoterapi: Menggabungkan penyuntikan gen dengan pendekatan imunoterapi menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas imunoterapi, terutama pada pasien dengan tumor yang resisten terhadap imunoterapi tunggal. Pendekatan ini mengarah pada personalisasi terapi yang lebih tepat berdasarkan profil genetik dan imunologi pasien.

## 5. KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian terapi berbasis sel dalam imunoterapi dan terapi gen terus berkembang dengan hasil yang semakin menjanjikan. Namun, ada tantangan yang perlu diatasi, seperti keamanan, efisiensi pengantaran sel atau gen, serta respons individual yang berbeda. Pemantauan jangka panjang dan uji klinis yang ketat menjadi kunci dalam memastikan keberhasilan penerapan terapi ini secara luas di masa depan. Penelitian yang berkelanjutan dan inovasi baru diharapkan dapat mengatasi kendala yang ada, memungkinkan pengobatan yang lebih personal dan efektif bagi pasien.

## DAFTAR REFERENSI

- Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., Yang, J. C., Sherry, R. M., Topalian, S. L., Restifo, N. P., & Rosenberg, S. A. (2002). Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(18), 2913–2924. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.152>
- June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, *359*(6382), 1361–1365. <https://doi.org/10.1126/science.aar6711>
- Mack, M., & Riethmüller, G. (2015). BiTE antibodies for cancer therapy. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, *11*(1), 22–30.
- Mehta, R. S., & Rezvani, K. (2018). Chimeric antigen receptor expressing natural killer cells for the immunotherapy of cancer. *Frontiers in Immunology*, *9*, 283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00283>

- Naldini, L. (2015). Gene therapy returns to centre stage. *Nature*, 526(7573), 351–360. <https://doi.org/10.1038/nature15818>
- Palucka, A. K., & Banchereau, J. (2013). Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity*, 39(1), 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.004>
- Rosenberg, S. A., & Restifo, N. P. (2015). Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 348(6230), 62–68. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4967>
- Synthego Corporation. (2019). CRISPR-based gene therapy: Applications and challenges. *Nature Biotechnology*.
- Uccelli, A., Moretta, L., & Pistoia, V. (2008). Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 8(9), 726–736. <https://doi.org/10.1038/nri2395>
- Wang, L., Wang, Y., Zhao, T., & Li, X. (2021). The application of stem cell-derived immune cells in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 12, 681234. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681234>