

## TINJAUAN PUSTAKA

### *“Adeno-Associated Virus (AAV) Gene Therapy pada Hemofilia: A Systematic Review”*

Winda Angriani<sup>1</sup>, Fitrah Afdhal<sup>1</sup>

1. Program Studi Ilmu Biomedis Program Magister, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

**Korespondensi:** Winda Angriani; [dr.winda.angriani.09@gmail.com](mailto:dr.winda.angriani.09@gmail.com);

---

---

#### Abstrak

Hemofilia A (HA) dan Hemofilia B (HB) adalah kelainan perdarahan terkait kromosom X yang disebabkan oleh defisiensi faktor koagulasi Faktor VIII (FVIII) atau Faktor IX (FIX). Manifestasi klinis hemofilia, yaitu perdarahan spontan berulang pada otot dan jaringan lunak, serta perdarahan serius lainnya, seperti perdarahan intrakranial, dapat menyebabkan disabilitas seumur hidup hingga kematian. Pasien hemofilia mendapat terapi standar infus konsentrat FVIII atau FIX untuk meningkatkan hemostasis yang diberikan sebagai respons terhadap perdarahan atau profilaksis untuk mencegah perdarahan, namun terapi ini tidak *cost-effective* dan efisien. Terapi gen menawarkan potensi penyembuhan melalui produksi FVIII atau FIX endogen. Penelitian ini bertujuan membahas efektivitas terapi gen *Adeno-Associated Virus* (AAV) sebagai terapi hemofilia. Metode: Penulisan artikel ini menggunakan metode *systematic review*. Pencarian sumber artikel menggunakan bantuan mesin pencari *PubMed*. Hasil: Penelitian ini menggambarkan bahwa terapi gen dengan menggunakan vektor *Adeno-Associated Virus* (AAV) cukup menjanjikan dalam pengobatan hemofilia. Dari penelitian yang kami tinjau, terlihat bahwa terapi ini berhasil meningkatkan tingkat faktor pembekuan yang hilang, mengurangi insiden perdarahan tahunan, bahkan memungkinkan pasien untuk menghentikan penggunaan profilaksis. Kesimpulan: Temuan ini menegaskan bahwa terapi gen AAV memiliki potensi besar untuk menjadi solusi efektif dan berkelanjutan dalam mengelola hemofilia, dengan dampak positif yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien hemofilia.

**Kata kunci:** AAV; terapi gen; hemofilia

#### Abstract

*Hemophilia A (HA) and Hemophilia B (HB) are X chromosome-related bleeding disorders caused by a deficiency in coagulation factor Factor VIII (FVIII) or Factor IX (FIX). The clinical manifestations of hemophilia, namely recurrent spontaneous bleeding in muscles and soft tissues, as well as other serious bleedings such as intracranial hemorrhage, can lead to lifelong disability or even death. Hemophilia patients receive standard therapy through infusions of FVIII or FIX concentrate to enhance hemostasis, administered in response to bleeding or as prophylaxis to prevent bleeding. However, this therapy is neither cost-effective or efficient. Gene therapy offers the potential for a cure by promoting the endogenous production of FVIII or FIX. This research aims to discuss the effectiveness of Adeno-Associated Virus (AAV) gene therapy as a treatment for hemophilia. Method: This article was written using a systematic review method. Article sources were searched using the*

*PubMed search engine. **Result:** This research illustrates that gene therapy using Adeno-Associated Virus (AAV) vectors holds considerable promise in the treatment of hemophilia. From the studies we reviewed, it appears that this therapy has successfully increased the levels of the missing clotting factor, reduced the annual incidence of bleeding, and even allowed patients to discontinue prophylactic use. **Conclusion:** These findings affirm that AAV gene therapy has significant potential to be an effective and sustainable solution in managing hemophilia, with a significant positive impact on the quality of life for hemophilia patients.*

**Keywords:** AAV; gene therapy; hemophilia

## PENDAHULUAN

### Hemofilia

Hemofilia adalah kelainan defisiensi faktor pembekuan yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal pada salah satu gen faktor pembekuan yang terkait dengan kromosom X. Hemofilia A (HA), yang merupakan yang paling umum, disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan VIII, sedangkan hemofilia B (HB) merupakan defisiensi faktor pembekuan IX. Kejadian HA sekitar empat kali lipat dari HB. Faktor VIII dan faktor IX memiliki peran yang tidak dapat digantikan pada kaskade pembekuan, sehingga kehilangan gen-gen ini akan menyebabkan serangkaian disfungsi dalam sistem pembekuan, termasuk perdarahan spontan atau perdarahan abnormal setelah operasi dan trauma, tingkat perdarahan tergantung pada tingkat faktor pembekuan fungsional dalam peredaran darah. Lima puluh persen hingga 150% dari faktor pembekuan VIII dinyatakan sebagai rentang normal, sementara 6% hingga 49% dari faktor pembekuan VIII atau IX normal dianggap sebagai hemofilia ringan, dan penderita biasanya mengalami perdarahan setelah cedera, trauma, atau operasi. Hemofilia sedang adalah istilah yang digunakan untuk keberadaan 1% hingga 5% dari faktor pembekuan VIII atau IX normal; penderita mengalami perdarahan spontan dengan rangsangan ringan saja. Kurang dari 1% dari faktor pembekuan VIII atau IX diakui sebagai hemofilia berat, yang muncul sebagai perdarahan spontan di sendi, otak, dan otot<sup>1-3</sup>.

Penatalaksanaan dalam penanganan atau pencegahan perdarahan pada individu dengan hemofilia melibatkan penggantian faktor pembekuan menggunakan konsentrat yang berasal dari plasma atau rekombinan yang diberikan melalui infus intravena, dengan interval pemberian mulai dari harian hingga setiap 2 minggu. Alternatifnya, produk non-faktor yang baru dikembangkan dapat diberikan secara subkutan setiap 1–4 minggu<sup>4-6</sup>.

Standar perawatan penderita hemofilia bervariasi di berbagai lingkungan sosioekonomi. Di negara-negara berpendapatan tinggi yang memiliki sistem kesehatan yang baik, secara teratur menyediakan produk-produk berbiaya tinggi ini, sehingga mengonsumsi lebih dari 60% pasokan faktor global praktik yang direkomendasikan termasuk profilaksis dosis standar, yang bertujuan untuk mengurangi episode perdarahan, mencegah, atau setidaknya meminimalkan kerusakan sendi, dan secara signifikan meningkatkan kualitas hidup pasien. Namun, akses terhadap agen dan pendekatan perawatan ini berbeda untuk penanganan hemofilia di lingkungan sosioekonomi terbatas. Di banyak negara berpendapatan rendah dan menengah, di mana lebih dari 75% pasien hemofilia tinggal, sumber daya yang terbatas membatasi opsi, dan konsentrat faktor pembekuan mungkin tidak tersedia atau terlalu mahal. Pasien di lingkungan ini sering harus bergantung pada plasma beku segar atau *cryoprecipitate*, yang membuat sulit mencapai tingkat faktor yang diinginkan karena risiko kelebihan

volume dan risiko tambahan infeksi penyakit berdarah. Beban keuangan yang terkait dengan konsentrat faktor di lingkungan ini menyebabkan perlunya alternatif terapi lain untuk mengendalikan episode perdarahan<sup>4-6</sup>.

#### Vektor *Adeno-Associated Virus* (AAV) *Gene Therapy*

Terapi gen adalah strategi pengobatan yang digunakan untuk memperbaiki atau menyediakan salinan fungsional dari gen yang absen atau diekspresikan sebagai protein non-fungsional. Pengobatan penyakit genetik dengan terapi gen memerlukan agar transgen (atau produk proteinnya) dapat diantarkan ke jaringan target yang relevan secara fisiologis atau jaringan-jaringan tersebut, diekspresikan secara stabil, dan tidak mengganggu integritas fungsional sel dalam jaringan-jaringan tersebut. Tujuan utama terapi gen untuk pasien dengan hemofilia adalah untuk dapat memproduksi suatu pengobatan yang diberikan sebagai infusi sekali waktu dan memungkinkan ekspresi faktor pembekuan selama jangka panjang, dengan pemeliharaan konsentrasi FVIII dan FIX plasma dalam keadaan stabil. Hal ini akan meminimalkan (atau idealnya menghilangkan) episode perdarahan dan dengan demikian mengurangi beban penyakit bagi pasien dan masyarakat<sup>3,7</sup>.

Perbedaan ukuran antara cDNA untuk FIX dan FVIII menjelaskan perbedaan dalam pemilihan vektor dalam uji coba awal. Gelombang pertama uji coba terapi gen untuk hemofilia A, dimulai pada tahun 1998, menggunakan vektor retrovirus, adenovirus, dan vektor

plasmid. Vektor retrovirus dan adenovirus disuntikkan intravena sementara vektor plasmid dielektroporasi *ex vivo* ke dalam fibroblas autologus, yang kemudian ditanamkan pada omentum pasien dalam prosedur laparoskopi. Uji coba awal untuk hemofilia B, keduanya menggunakan vektor *adeno-associated viral* (AAV), disuntikkan baik ke otot rangka atau ke hati melalui infus ke arteri hepatic di ruangan radiologi intervensi. Semua uji coba ini adalah yang pertama di kelasnya, dan semuanya tampaknya aman secara umum, tetapi tidak satupun mencapai ekspresi jangka panjang pada tingkat terapeutik. Namun, infus vektor AAV ke hati pada subjek dengan hemofilia B yang parah jelas menghasilkan tingkat ekspresi yang terapeutik (>10% normal) selama beberapa minggu, dan membentuk dasar bagi generasi uji coba saat ini, yang semuanya melibatkan transduksi hati oleh vektor AAV yang disuntikkan intravena<sup>3,7</sup>.

Vektor AAV dihasilkan dari parvovirus DNA linear, tidak patogen, tidak bermembran, dan beruntai tunggal; AAV tipe liar secara alami tidak dapat mereplikasi dan memerlukan virus pembantu untuk replikasinya. Vektor ini memiliki sifat *minimally integrative* dan berhubungan dengan risiko rendah terjadinya *mutagenesis insertional*. Mesin transkripsi inang mentranskripsi transgen menjadi mRNA, yang kemudian diterjemahkan menjadi protein yang diinginkan. Diperkirakan bahwa genom vektor AAV rekombinan tidak mengalami integrasi situs-spesifik dalam DNA inang atau mengubah proses genetik, tetapi sebagian besar berada dalam bentuk

episomal di nukleus sel yang ditransduksi (Gambar 1)<sup>7-9</sup>.

Gambar 1. Mekanisme Aksi Terapi Gen menggunakan vektor Adeno-Associated Virus (AAV)<sup>7</sup>

Pengenalan beberapa terapi gen berbasis vektor AAV baru yang diarahkan ke hati untuk pengobatan hemofilia A dan B telah menyebabkan perhatian besar dalam komunitas hepatologi, di mana hati semakin dianggap sebagai target terapi gen. Namun, penanaman DNA asing ke hepatosit untuk menginduksi ekspresi transgen dapat menyebabkan reaksi hepatik. Efek samping yang umum dilaporkan termasuk hepatitis terkait obat yang dapat didiagnosis melalui peningkatan serum *alanine aminotransferase* (ALT) yang mungkin juga disertai dengan penurunan ekspresi transgen. Enzim hati yang meningkat dilaporkan dalam uji coba awal yang melibatkan injeksi intravena terapi gen berbasis AAV diarahkan ke hati untuk atrofi otot tulang belakang, yang mungkin terkait dengan imunogenisitas yang diperoleh melalui infeksi AAV masa lalu. Laporan kasus tunggal terbaru mendokumentasikan kejadian karsinoma hepatoseluler pada pasien yang menerima terapi AAV5 yang diarahkan ke hati untuk hemofilia B dalam uji klinis HOPE-B, meskipun pasien ini memiliki beberapa faktor risiko onkogenik yang sudah ada yang diyakini sebagai penyebab paling mungkin dari keganasan tersebut. Oleh karena itu, komunitas hepatologi semakin diminta untuk mendukung program-

program terapi gen untuk mengurangi potensi kerusakan yang terkait dengan hati<sup>10-12</sup>.

Terapi gen menggunakan vektor *Adeno-Associated Virus* (AAV) telah menunjukkan potensi sebagai kemungkinan penyembuhan untuk hemofilia. Namun, respons imun yang ditujukan terhadap vektor AAV tetap menjadi hambatan untuk penggunaan lebih luas dari platform transfer gen ini. Baik respons imun bawaan maupun respons imun adaptif dapat memengaruhi keamanan dan efektivitas transfer gen mediasi vektor AAV pada manusia. Respons imun ini dapat dipicu oleh kapsid virus, muatan asam nukleat vektor, atau kontaminan atau eksipien vektor lainnya, atau oleh produk transgen yang dihasilkan oleh vektor itu sendiri. Berbagai strategi preklinis dan klinis telah dijelajahi untuk mengatasi masalah imunogenisitas vektor AAV dan respons imun terkait transgen. Meskipun hasil dari strategi ini menggembirakan, pendekatan yang lebih efisien diperlukan untuk memberikan hasil yang aman, dapat diprediksi, dan tahan lama bagi penderita hemofilia. Selain daya tahan, pemantauan jangka panjang peserta uji terapi gen akan memungkinkan kita mengatasi potensi masalah keamanan terkait integrasi vektor<sup>13-15</sup>. Tinjauan pusaka ini akan membahas uji klinis terapi gen dengan vektor AAV, serta efek samping yang mungkin muncul pada terapi gen ini.

## METODE

Metode yang digunakan adalah studi literature review menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Data yang digunakan berasal dari artikel penelitian yang dilakukan dan diterbitkan dalam jurnal atau artikel yang dibuat dalam 5 tahun terakhir (2019-2023), dan berkaitan dengan kata kunci.

Kata kunci yang digunakan untuk pencarian artikel adalah AAV AND gene therapy AND hemophilia. Penelitian ini berhasil menunjukkan artikel yang telah memenuhi semua prasyarat dengan membandingkannya dengan kriteria yang ditetapkan oleh *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) 2020. Tidak ada batasan usia, jenis kelamin atau negara.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam basis data *PubMed-MEDLINE*, pencarian kami menghasilkan 426 artikel. Hasil pencarian kami untuk 5 tahun terakhir menghasilkan total 164 artikel. Dari kumpulan artikel tersebut, kami telah memilih 4 penelitian yang memenuhi kriteria untuk dimasukkan dalam analisis kami. Penelitian ini menggambarkan bahwa terapi gen dengan menggunakan vektor *Adeno-Associated Virus* (AAV) cukup menjanjikan dalam pengobatan hemofilia. Dari empat penelitian yang kami tinjau, terlihat bahwa terapi ini berhasil meningkatkan tingkat faktor pembekuan yang hilang,

mengurangi insiden perdarahan tahunan, bahkan memungkinkan pasien untuk menghentikan penggunaan profilaksis.

Gambar 2. Diagram PRISMA

Tabel 1. Artikel terkait *Adeno-Associated Virus* (AAV) *Gene Therapy* pada Hemofilia<sup>16-19</sup>

Terapi Gen Vektor AAV meningkatkan Faktor Pembekuan darah

Terapi gen merupakan metode terapeutik baru yang sedang diselidiki dalam uji klinis untuk pengobatan hemofilia. Otorisasi pemasaran bersyarat untuk valoctocogene roxaparvovec telah diberikan di Uni Eropa untuk hemofilia A. Metode pengobatan ini memungkinkan peningkatan faktor pembekuan yang paling lama, sehingga perdarahan tidak terjadi bahkan setelah terapi penggantian faktor pembekuan berakhir.<sup>13,20</sup>

Penelitian George *et al.* (2021)<sup>19</sup> yang melibatkan uji klinis fase 1-2 yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan terapi gen SPK-8011 pada individu dengan hemofilia A. Intervensi utama dalam penelitian ini adalah pemberian terapi gen SPK-8011 dengan tujuan mencapai ekspresi faktor VIII yang tahan bertahun-tahun. Durasi penelitian melibatkan pengamatan multi-tahun untuk menilai keberlanjutan ekspresi faktor VIII dan keamanan jangka panjang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa

terapi gen ini memberikan ekspresi faktor VIII yang tahan bertahun-tahun dan secara signifikan mengurangi perdarahan. Keamanan utama terapi ini juga ditegaskan, meskipun adanya reaksi imun seluler terhadap SPK200 yang membatasi efikasi pada beberapa peserta. Meskipun tidak ada kekhawatiran keamanan utama, elevasi sementara kadar alanine aminotransferase yang berkaitan dengan intervensi memenuhi kriteria toksisitas (lebih dari 2,5 hingga 3,6 kali batas atas rentang normal) terjadi pada 22% peserta yang memiliki respons imun seluler terhadap SPK200.<sup>19</sup> Temuan ini konsisten dengan hasil uji sebelumnya tentang terapi gen AAV untuk hemofilia B<sup>21</sup>, namun berbeda dengan peningkatan tingkat alanine aminotransferase yang tidak jelas penyebabnya yang berlangsung beberapa bulan dalam uji terapi gen AAV5-hFVIII-SQ untuk hemofilia A.<sup>17</sup>

Secara kolektif, penelitian George *et al.* (2021)<sup>19</sup> menunjukkan bahwa ekspresi faktor VIII tahan bertahun-tahun, lebih dari 10% sebagaimana ditentukan oleh uji tahap satu faktor VIII, mungkin menjadi ambang batas untuk efikasi terapi gen yang ditargetkan secara minimal setelah transfer gen dan mungkin memberikan fenotipe analog profilaksis emicizumab. Ekspresi hepatosit faktor VIII yang stabil dan umumnya tahan bertahun-tahun yang diamati dalam uji tersebut berbeda dengan penelitian Pasi *et al.* (2020)<sup>17</sup>, dimana ekspresi dalam uji transfer gen hemofilia A yang mengevaluasi AAV5-hFVIII-SQ dimana sekitar setengah dari ekspresi transgen hilang pada hampir semua peserta dari tahun 1 hingga tahun 2 setelah infus

vektor dan dimana ekspresi terus berkurang sepanjang 4 tahun pengamatan yang tersedia. Kedua vektor mengode varian faktor VIII (FVIII-SQ) yang sama yang menghapus domain B. AAV5-hFVIII-SQ berbeda dari SPK-8011 karena dibuat dengan transduksi baculovirus sel *Spodoptera frugiperda* (Sf9). Selain itu, AAV5-hFVIII-SQ berbeda dari SPK-8011 dalam hal optimasi kodon kaset ekspresi, serotipe kapsid AAV, dosis vektor (30 hingga 120 kali lipat dengan AAV5-hFVIII-SQ), dan promotor.

Penelitian terapi gen AAV hemofilia B sebelumnya yang menggunakan vektor serotipe 5 AAV yang dibuat dengan sistem produksi vektor baculovirus dan diberikan pada dosis yang serupa dengan AAV5-hFVIII-SQ menunjukkan ekspresi stabil protein faktor IX pada peserta selama lebih dari 2 tahun setelah administrasi vektor. Temuan ini menunjukkan bahwa kapsid, platform manufaktur, atau dosis vektor sendiri tidak bertanggung jawab atas perbedaan dalam ketahanan ekspresi faktor VIII di sepanjang uji terapi gen untuk hemofilia A. Selain itu, baik SPK-8011 maupun AAV5-hFVIII-SQ memiliki ukuran kaset sekitar 5 kb, sehingga panjang DNA yang dikemas tidak berbeda; apakah faktor lain (misalnya, perbedaan muatan dalam urutan kapsid) memengaruhi penyusunan DNA, pembentukan konkatemer yang stabil yang bergantung pada ulangan terminal terbalik, atau keduanya, masih belum jelas. Meskipun kedua vektor menggunakan promotor yang menargetkan ekspresi hepatosit faktor VIII, ekspresi sel-spesifik tidak

dikonfirmasi, yang membuka kemungkinan bahwa ekspresi dari sumber sel yang heterogen dapat menjelaskan perbedaan dalam ketahanan.<sup>17,19</sup>

Pertahankan tingkat faktor IX dalam kisaran normal merupakan tujuan terapi yang penting untuk terapi gen hemofilia B. Normalisasi hemostasis diharapkan dapat melindungi terhadap pendarahan spontan serta pendarahan berlebih yang terkait dengan trauma atau operasi, serta episode mikrobleeding yang merusak. Respons imun terhadap vektor merupakan hambatan besar terhadap ekspresi yang dapat diprediksi dan tahan lama setelah terapi gen AAV yang diarahkan ke hati, namun pemeliharaan tingkat faktor IX normal setelah pengobatan sangat penting karena pengulangan pengobatan dengan vektor AAV kemungkinan tidak akan berhasil karena persistensi antibodi netralisasi kapsid.<sup>18</sup>

Hingga saat ini, rata-rata tingkat faktor IX setelah terapi gen AAV untuk hemofilia B umumnya berada di bawah kisaran normal meskipun menggunakan varian Padua faktor IX. Meskipun tingkat di atas 50% pernah dilaporkan dalam beberapa studi, tingkat tersebut diamati dalam konteks variasi yang luas di antara pasien. Dalam penelitian Chowdary *et al* (2022)<sup>18</sup>, dipilih pasien yang tidak memiliki antibodi netralisasi terhadap AAVS3. Penelitian tersebut mengadopsi regimen immunosupresi profilaksis untuk meningkatkan prediktabilitas respons dosis dan meningkatkan kemungkinan mencapai serta mempertahankan tingkat

faktor IX normal pada pasien-pasien ini.<sup>18,22</sup>

Hasil penelitian Chowdary *et al* (2022)<sup>18</sup> mengkonfirmasi bahwa terapi gen dengan FLT180a dapat menghasilkan tingkat faktor IX dalam kisaran normal dengan dosis vektor yang relatif rendah. Ekspresi faktor IX awal pada pasien yang menerima FLT180a bergantung pada dosis dan memiliki efek ambang, di mana pasien yang menerima dosis lebih rendah memiliki plateau dalam aktivitas faktor IX yang berada dekat batas bawah kisaran normal, sedangkan pasien yang menerima dosis lebih tinggi mencapai batas >150% dalam beberapa minggu setelah pengobatan. Episode peningkatan vektor terkait tingkat aminotransferase hati merupakan peristiwa yang paling umum terjadi dan terkait dengan penurunan aktivitas faktor IX dalam beberapa kasus. Namun, hanya satu pasien yang melanjutkan profilaksis faktor IX, yang terjadi setelah kegagalan regimen immunosupresi karena pengenalan yang tertunda terhadap respons imun sekitar 22 minggu setelah pengobatan. Aktivitas faktor IX yang stabil (berkisar antara 28 hingga 279%) tercapai pada sembilan pasien lainnya mulai dari bulan ke-12, dengan frekuensi pendarahan dan konsumsi faktor IX eksogen yang rendah.<sup>18</sup>

#### Penggunaan Glukokortikoid pada Terapi Gen Vektor AAV

Respons imun terhadap terapi gen AAV bersifat kompleks dan dapat dipicu oleh kapsid vektor, genom, dan produk protein. Respon imun terhadap AAV bersifat umum dan telah terlihat dalam berbagai penyakit, rute pemberian, dan



serotipe kapsid. Isi dinukleotida guanin sitosin (CpG) dari transgen telah diidentifikasi sebagai salah satu pemicu potensial untuk respons imun. Transgen FLT180a hanya memiliki 5 motif CpG, dibandingkan dengan 99 dalam transgen faktor IX, yang diasumsikan dapat menyebabkan respons imun dalam uji klinis sebelumnya. Oleh karena itu, tampaknya tidak mungkin bahwa respons imun terhadap FLT180a disebabkan oleh motif CpG.<sup>18</sup>

Penggunaan glukokortikoid untuk mencegah kehilangan ekspresi faktor VIII menunjukkan efektivitas, tetapi upaya untuk menghentikan penggunaannya terkait dengan rekurensi temuan laboratorium yang sesuai dengan reaksi imun seluler. Penggunaan azathioprine atau tacrolimus, dengan atau tanpa mycophenolate mofetil, memungkinkan penghentian glukokortikoid dan pemeliharaan ekspresi transgen, namun evaluasi lebih lanjut diperlukan.<sup>19</sup>

Penurunan tingkat faktor IX yang dilaporkan sekitar 9 hingga 12 bulan setelah pengobatan hanya terjadi pada pasien-pasien yang telah menerima kursus profilaksis tacrolimus yang berkepanjangan setelah pengurangan glukokortikoid dan mengalami peningkatan tingkat aminotransferase terlambat. Tacrolimus memiliki beberapa atribut yang membuatnya menjadi kandidat yang baik untuk penyelidikan dalam terapi gen AAV, karena meningkatkan efek glukokortikoid, efektif pada hepatitis autoimun yang resisten terhadap pendekatan berbasis glukokortikoid standar, dan secara luas

digunakan dalam transplantasi organ padat berdasarkan aksi cepatnya. Berbeda dengan agen immunosupresif yang mengganggu jalur purin, tacrolimus juga tidak diharapkan mengganggu sintesis untaian kedua setelah transfer gen yang dimediasi AAV. Selanjutnya, dalam studi terbaru tentang terapi gen AAV yang melibatkan pasien-pasien dengan hemofilia A, ditunjukkan potensi utilitas tacrolimus sebagai agen pengekang steroid. Penelitian lanjut sedang dilakukan untuk menyempurnakan regimen immunosupresi dengan tujuan mengurangi respons imun terhadap vektor dalam periode awal setelah pengobatan dan memungkinkan ekspresi faktor IX yang tahan lama tanpa penurunan faktor IX dikemudian hari.<sup>18</sup>

Hasil penelitian Chowdary *et al* (2022)<sup>18</sup> menyoroti area-area penting yang perlu dipertimbangkan dalam terapi gen AAV. Data yang muncul dari uji tersebut dan studi terbaru yang melibatkan pasien-pasien dengan hemofilia A menunjukkan bahwa respons imun dapat terjadi lebih lambat dari yang diperkirakan sebelumnya dan mungkin bersamaan dengan penarikan immunosupresi. Praktik terbaik yang konsisten untuk memonitor tingkat aminotransferase dan menentukan kapan peningkatan ALT memerlukan intervensi tetap menjadi topik kritis bagi bidang terapi gen ini. Penelitian tersebut juga mengamati kasus trombosis pada seorang pasien yang telah mempertahankan tingkat faktor IX di atas kisaran normal setelah terapi gen.<sup>18</sup>

Dengan demikian, penelitian tersebut menemukan bahwa tingkat faktor IX normal dapat dicapai pada pasien-pasien dengan hemofilia B berat atau sedang dengan menggunakan dosis vektor FLT180a yang relatif rendah. Pada semua kecuali satu pasien, terapi gen menyebabkan ekspresi faktor IX yang tahan lama, menghilangkan kebutuhan profilaksis faktor IX, dan menghindari pendarahan spontan yang mengarah pada penggantian faktor IX. Hasil uji tersebut mendukung evaluasi lebih lanjut dari FLT180a dalam uji klinis untuk mengonfirmasi dosis dan regimen imunosupresi yang diperlukan untuk pemeliharaan hemostasis yang memadai pada pasien-pasien dengan hemofilia B.<sup>18</sup>

## SIMPULAN

Penelitian ini menggambarkan bahwa terapi gen dengan menggunakan vektor Adeno-Associated Virus (AAV)

cukup menjanjikan dalam pengobatan hemofilia. Dari empat penelitian yang kami tinjau, terlihat bahwa terapi ini berhasil meningkatkan tingkat faktor pembekuan yang hilang, mengurangi insiden perdarahan tahunan, bahkan memungkinkan pasien untuk menghentikan penggunaan profilaksis. Temuan ini menegaskan bahwa terapi gen AAV memiliki potensi besar untuk menjadi solusi yang efektif dan berkelanjutan dalam mengelola hemofilia, dengan dampak positif yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien hemofilia.

## DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)

Tidak ada

## UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Tidak ada

## KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)

Tidak ada

## DAFTAR PUSTAKA

1. Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Hemophilia. *Annu Rev Med.* 2023;74:231–47.
2. Pei X, Han M, Zhang L. Advances of adeno-associated virus applied in gene therapy to hemophilia from bench work to the clinical use. *Blood Sci (Baltimore, Md).* 2019 Oct;1(2):130–6.
3. High KA, Anguela XM. Adeno-associated viral vectors for the treatment of hemophilia. *Hum Mol Genet.* 2016 Apr;25(R1):R36–41.
4. Nathwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2011 Dec;365(25):2357–65.
5. Bolous NS, Bhatt N, Bhakta N, Neufeld EJ, Davidoff AM, Reiss UM. Gene Therapy and Hemophilia: Where Do We Go from Here? *J Blood Med.* 2022;13(October):559–80.
6. Li C, Samulski RJ. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet.* 2020;21(4):255–72.
7. Castaman G, Di Minno G, De Cristofaro R, Peyvandi F. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):1–18.

8. Raj D, Davidoff AM, Nathwani AC. Self-complementary adeno-associated viral vectors for gene therapy of hemophilia B: progress and challenges. *Expert Rev Hematol.* 2011 Oct;4(5):539–49.
9. Sun J, Chen X, Chai Z, Niu H, Dobbins AL, Nichols TC, et al. Adeno-associated virus-mediated expression of activated factor V (FVa) for hemophilia phenotypic correction. *Front Med.* 2022;9:880763.
10. Mücke MM, Fong S, Foster GR, Lillicrap D, Miesbach W, Zeuzem S. Adeno-associated viruses for gene therapy & clinical implications and liver-related complications, a guide for hepatologists. *J Hepatol.* 2023 Dec;
11. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov;377(18):1713–22.
12. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of *SMN2* (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Apr;20(4):284–93.
13. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology.* 2022;2022(1):569–78.
14. Monahan PE, Négrier C, Tarantino M, Valentino LA, Mingozzi F. Emerging Immunogenicity and Genotoxicity Considerations of Adeno-Associated Virus Vector Gene Therapy for Hemophilia. *J Clin Med.* 2021 Jun;10(11).
15. Stanford S, Pink R, Creagh D, Clark A, Lowe G, Curry N, et al. Adenovirus associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Apr;3(2):261–7.
16. Rosen S, Tiefenbacher S, Robinson M, Huang M, Srimani J, Mackenzie D, et al. Activity of transgene-produced B-domain-deleted factor VIII in human plasma following AAV5 gene therapy. *Blood.* 2020;136(22):2524–34.
17. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020;382(1):29–40.
18. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, Evans G, Boyce S, Talks K, et al. Phase 1–2 Trial of AAVS3 Gene Therapy in Patients with Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2022;387(3):237–47.
19. George LA, Monahan PE, Eyster ME, Sullivan SK, Ragni M V., Croteau SE, et al. Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1961–73.
20. Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene Therapy for Hemophilia-Opportunities and Risks. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Dec;119(51–52):887–94.
21. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2215–27.
22. Miesbach W, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al. FINAL ANALYSIS from the PIVOTAL PHASE 3 HOPE-B GENE THERAPY TRIAL: STABLE STEADY-STATE EFFICACY and SAFETY of ETRANACOGENE

DEZAPARVOVEC in ADULTS with SEVERE or MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA B. Haemophilia [Internet]. 2022;28(SUPPL 1):99–100. Available from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637336752&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/hae.14479>