

TEKNOLOGI PENGEDITAN GEN PADA ANEMIA SEL SABIT (*SICKLE CELL DISEASE*) : *CRISPR-Cas9*, *BASE EDITING*, DAN *PRIME EDITING*

Nurul Fadhillah^{1*} & Hartati²

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Jalan Sultan Alauddin Nomor 259, Makassar, Sulawesi Selatan 90221, Indonesia

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Program Pascasarjana, Universitas Negeri Makassar, Jalan Bonto Langkasa, Makassar, Sulawesi Selatan 90222, Indonesia

²Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Makassar, Jalan Daeng Tata Raya, Makassar, Sulawesi Selatan 90224, Indonesia

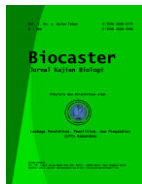
*Email: nurul.fadhillah@unismuh.ac.id

Submit: 08-12-2025; Revised: 21-12-2025; Accepted: 22-12-2025; Published: 03-01-2026

ABSTRAK: Anemia sel sabit (*Sickle Cell Disease*, SCD) merupakan penyakit monogenik akibat mutasi titik pada gen HBB yang menimbulkan anemia hemolitik kronis dan krisis vaso-oklusif, sementara terapi konvensional umumnya bersifat paliatif. Dalam satu dekade terakhir, pengeditan gen berbasis CRISPR berkembang cepat dan melahirkan tiga *platform* utama, yaitu *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* yang membuka peluang terapi lebih kuratif melalui reaktivasi hemoglobin janin (HbF) atau koreksi target genetik. Kajian pustaka ini bertujuan membandingkan prinsip kerja, capaian mutakhir, keunggulan, dan keterbatasan, serta implikasi etika dan potensi integrasi pembelajaran biologi dari ketiga teknologi. Metode yang digunakan adalah *literature review* deskriptif-komparatif terhadap publikasi 2015-2025 dari basis data bereputasi (*PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, dan *Nature Portfolio*) yang diseleksi berdasarkan relevansi dan kualitas. Hasil sintesis menunjukkan bahwa *CRISPR-Cas9* telah mencapai tahap klinis melalui terapi *exagamglogene autotemcel* (*exa-cel/Casgevy*) berbasis peningkatan HbF dan dilaporkan menekan krisis vaso-oklusif pada sebagian besar pasien. *Base editing* menawarkan pengubahan basa tanpa *Double-Strand Break* (DSB) dan menunjukkan hasil praklinis menjanjikan, termasuk strategi konversi HbS menjadi varian *antisickling* (mis. HbG-Makassar) serta modulasi regulator HbF. *Prime Editing* menyediakan kemampuan “menulis ulang” sekuens tanpa DSB maupun donor DNA terpisah dan memperlihatkan bukti praklinis pada sel punca hematopoietik dan model hewan, tetapi efisiensi, kompleksitas *delivery*, dan data keamanan jangka panjang masih menjadi tantangan. Kajian ini menegaskan bahwa penguatan tata kelola etika (keselamatan, persetujuan yang diinformasikan, dan keadilan akses) perlu berjalan seiring dengan inovasi. Selain relevansi biomedis, topik SCD-pengeditan gen berpotensi menjadi konteks autentik untuk mengembangkan literasi genomik, penalaran etis, dan berpikir kritis mahasiswa melalui pendekatan PjBL dan SSI.

Kata Kunci: Anemia Sel Sabit, *Base Editing*, *CRISPR-Cas9*, *Prime Editing*, Terapi Gen.

ABSTRACT: *Sickle Cell Disease* (SCD) is a monogenic disease due to a point mutation in the HBB gene that causes chronic hemolytic anemia and vaso-occlusive crisis, while conventional therapy is generally palliative. In the past decade, CRISPR-based gene editing has developed rapidly and given birth to three main platforms, namely CRISPR-Cas9, base editing, and prime editing which opens up opportunities for more curative therapies through fetal hemoglobin (HbF) reactivation or correction of genetic targets. This literature review aims to compare working principles, cutting-edge achievements, advantages, and limitations, as well as the ethical implications and potential integration of biology learning from the three technologies. The method used is a descriptive-comparative literature review of 2015-2025 publications from reputable databases (*PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, and *Nature Portfolio*) which is selected based on relevance and quality. The results of the synthesis showed that CRISPR-Cas9 has reached the clinical stage through HbF-enhanced autotemcel (*exa-cel/Casgevy*) exagamglogen therapy and is reported to suppress vasoocclusive crises in most patients. Base editing offers base change without Double-Strand Break (DSB) and shows promising preclinical results, including HbS conversion strategies into antisickling variants (e.g. HbG-Makassar) as well as modulation of



HbF regulators. Prime editing provides the ability to "rewrite" sequences without DSBs or separate DNA donors and shows preclinical evidence in hematopoietic stem cells and animal models, but efficiency, complexity of delivery, and long-term safety data remain challenges. This study emphasizes that strengthening ethical governance (safety, informed consent, and access fairness) needs to go hand in hand with innovation. In addition to biomedical relevance, the topic of SCD-gene editing has the potential to be an authentic context for developing students' genomic literacy, ethical reasoning, and critical thinking through the PjBL and SSI approaches.

Keywords: Sick Cell Anemia, Base Editing, CRISPR-Cas9, Prime Editing, Gene Therapy.

How to Cite: Fadhilah, N., & Hartati, H. (2026). Teknologi Pengeditan Gen pada Anemia Sel Sabit (Sickle Cell Disease) : CRISPR-Cas9, Base Editing, dan Prime Editing. *Biocaster : Jurnal Kajian Biologi*, 6(1), 128-146. <https://doi.org/10.36312/biocaster.v6i1.861>



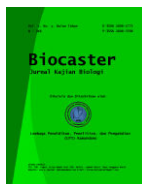
Biocaster : Jurnal Kajian Biologi is Licensed Under a CC BY-SA [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Anemia sel sabit (*Sickle Cell Disease*, SCD) merupakan salah satu penyakit genetik monogenik yang paling umum di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh mutasi titik pada gen HBB (kromosom 11) yang mengubah kodon GAG menjadi GTG, sehingga asam amino glutamat pada rantai β -hemoglobin tergantikan oleh valin (Dever *et al.*, 2016). Substitusi ini mengubah Hemoglobin Normal (HbA) menjadi Hemoglobin Sabit (HbS) yang mudah berpolimerisasi. Akibatnya, eritrosit menjadi kaku dan berbentuk sabit yang memicu obstruksi mikrovaskular, anemia hemolitik kronis, krisis nyeri berat (*vaso-occlusive crisis*), serta kerusakan organ akibat hipoksia jaringan (Kato *et al.*, 2018). Dari perspektif beban kesehatan global, analisis terbaru memperkirakan bahwa lebih dari 300.000 bayi lahir setiap tahun dengan SCD, dan angka kelahiran tahunan tersebut diproyeksikan meningkat secara bermakna hingga pertengahan abad ini (Thomson *et al.*, 2023).

Hingga saat ini, terapi konvensional seperti transfusi darah dan pemberian hidroksiurea umumnya bersifat paliatif, yaitu menekan komplikasi tanpa mengoreksi penyebab penyakit pada tingkat DNA. Transplantasi sel punca hematopoietik merupakan opsi kuratif yang telah mapan, namun penerapannya masih terbatas oleh ketersediaan donor yang sesuai serta risiko komplikasi imunologis dan toksisitas jangka panjang (Kato *et al.*, 2018). Keterbatasan tersebut mendorong pengembangan terapi berbasis pengeditan gen yang menargetkan akar penyakit secara langsung, baik melalui koreksi sekuens patogen pada genom maupun melalui rekayasa jalur regulasi hemoglobin untuk menghasilkan fenotipe yang lebih aman.

Perkembangan pesat teknologi pengeditan gen dalam dekade terakhir ditandai oleh meluasnya pemanfaatan sistem CRISPR, khususnya *CRISPR-Cas*, sebagai *platform* rekayasa genom yang relatif mudah diprogram melalui *guide RNA* (Knott & Doudna, 2018). Secara prinsip, *CRISPR-Cas9* mengarahkan enzim *Cas9* ke sekuens target untuk menghasilkan pemotongan DNA yang selanjutnya diperbaiki oleh mekanisme perbaikan sel. Proses ini memungkinkan penghapusan,



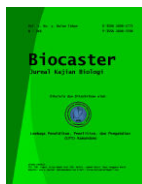
penyisipan, atau perbaikan fragmen genetik tertentu (Zarghamian *et al.*, 2023). Namun demikian, pendekatan yang melibatkan *Double-Strand Break* (DSB) berpotensi menimbulkan konsekuensi biologis, seperti mutasi *off-target*, insersi atau delesi (*indel*) yang tidak diinginkan, serta ketidakstabilan genom pada konteks tertentu (Newby & Liu, 2021).

Untuk menekan risiko yang terkait dengan DSB dan meningkatkan presisi pengeditan, dikembangkan teknologi generasi berikutnya, yaitu *Base Editing* dan *Prime Editing*. *Base Editing* memungkinkan konversi basa tertentu tanpa memotong dua untai DNA melalui kombinasi *Cas9-nickase* dan enzim deaminase, misalnya konversi C→T atau A→G (Newby & Liu, 2021). Sementara itu, *Prime Editing* menggabungkan *Cas9-nickase*, *Reverse Transcriptase* (RT), dan *prime editing guide RNA* (pegRNA) untuk “menulis ulang” sekuens target, sehingga mendukung berbagai perubahan genetik, termasuk substitusi, insersi, dan delesi kecil, tanpa melibatkan DSB maupun donor DNA terpisah (Anzalone *et al.*, 2019). Dengan profil perubahan yang lebih terarah, kedua teknologi ini dinilai memiliki potensi untuk menurunkan risiko kerusakan genomik yang tidak diinginkan dibandingkan dengan *CRISPR-Cas9* konvensional (Zarghamian *et al.*, 2023).

Dalam konteks SCD, kemajuan klinis dan praklinis menunjukkan perkembangan yang semakin konkret. Terapi *ex vivo* berbasis *CRISPR-Cas9*, *exagamglogene autotemcel* (*exa-cel/Casgevy*), terbukti mampu meningkatkan kadar Hemoglobin Fetal (HbF) dan menekan kejadian krisis vaso-oklusif pada mayoritas pasien dalam uji klinis, serta telah memperoleh persetujuan dari otoritas regulator (European Commission, 2024; Food and Drug Administration, 2023; Frangoul *et al.*, 2021). Di sisi lain, berbagai studi praklinis mengenai *Base Editing* dan *Prime Editing* menunjukkan kemampuan teknologi tersebut dalam memperbaiki mutasi HBB atau memodulasi regulasi hemoglobin, seperti reaktivasi HbF dengan efisiensi tinggi serta profil keamanan yang semakin menjanjikan (Das, 2024; Everette *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023; Newby *et al.*, 2021). Meskipun demikian, percepatan inovasi ini juga memperkuat urgensi evaluasi aspek etika, keselamatan jangka panjang, serta keadilan akses, terutama ketika terapi gen berbiaya tinggi mulai memasuki praktik klinis rutin.

Berdasarkan dinamika tersebut, isu pengeditan gen pada SCD memiliki potensi besar untuk dijadikan materi pengayaan dalam pembelajaran biologi di perguruan tinggi, khususnya melalui pendekatan *Project-Based Learning* (PjBL) dan *Socio-Scientific Issues* (SSI). Pendekatan SSI dinilai efektif dalam mengembangkan literasi sains fungsional sekaligus melatih kemampuan mahasiswa dalam mengambil keputusan terhadap persoalan sains yang bersifat kontroversial dan berdampak sosial (Zeidler *et al.*, 2019). Sementara itu, penerapan PjBL di pendidikan tinggi dilaporkan secara konsisten dapat meningkatkan capaian kognitif dan afektif mahasiswa, seperti pemahaman konsep, motivasi belajar, dan pengalaman belajar yang bermakna, terutama apabila didukung oleh strategi *scaffolding* yang memadai (Belland *et al.*, 2017; Guo *et al.*, 2019).

Kajian pustaka ini difokuskan pada upaya memposisikan terapi pengeditan gen pada SCD tidak hanya sebagai kemajuan biomedis, tetapi juga sebagai



jembatan terintegrasi antara biomedis, etika, dan pendidikan. Kajian ini menelaah evolusi teknologi *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* beserta bukti mutakhirnya; memetakan konsekuensi ilmiah serta isu kehati-hatian, termasuk risiko genomik dan keselamatan jangka panjang; serta mengintegrasikan isu-isu tersebut ke dalam konteks SSI dan rancangan pengayaan berbasis PjBL untuk pembelajaran biologi di perguruan tinggi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian pustaka ini disusun dengan tujuan untuk: 1) menguraikan perkembangan teknologi pengeditan gen *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* dalam terapi anemia sel sabit; 2) menjelaskan prinsip kerja, temuan penelitian terkini, kelebihan, dan keterbatasan masing-masing teknologi; dan 3) meninjau potensi integrasi topik ini sebagai bahan pengayaan pembelajaran biologi di perguruan tinggi.

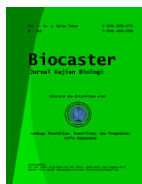
METODE

Penelitian ini merupakan kajian pustaka (*literature review*) dengan pendekatan deskriptif-komparatif. Fokus kajian mencakup perkembangan serta perbandingan teknologi pengeditan gen *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* dalam konteks terapi *Sickle Cell Disease* (SCD) pada periode 2015-2025. Sumber literatur diperoleh dari artikel ilmiah internasional yang terindeks pada basis data bereputasi, yaitu *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, dan *Nature Portfolio*. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci “*CRISPR-Cas9*”, “*Base Editing*”, “*Prime Editing*”, “*Sickle Cell Disease*”, “*HBB Mutation*”, dan “*Gene Therapy*”, serta istilah terkait seperti “HbF”, “BCL11A”, “*Off-Target*”, “*Delivery System*”, “*Ethics*”, dan “*Biology Education*”. *Operator Boolean* (AND/OR) digunakan untuk memperluas sekaligus memfokuskan hasil pencarian.

Kriteria inklusi dalam kajian ini meliputi: 1) artikel penelitian eksperimental (*in vitro* dan/atau *in vivo*) maupun klinis yang secara langsung meneliti pengeditan gen pada SCD, mutasi HBB, atau strategi reaktivasi Hemoglobin Fetal (HbF); 2) artikel *review* yang membahas perkembangan teknologi *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, atau *Prime Editing* pada hemoglobinopati; dan 3) publikasi yang mengkaji aspek etika, sistem penghantaran (*delivery system*), dan implikasi pendidikan bioteknologi yang relevan.

Adapun kriteria eksklusi ditetapkan untuk meningkatkan transparansi dan kualitas seleksi literatur, yaitu: 1) artikel yang diterbitkan di luar rentang tahun 2015-2025; 2) artikel yang tidak relevan dengan SCD atau hemoglobinopati, atau tidak membahas teknologi *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, maupun *Prime Editing* secara substantif; 3) publikasi berupa editorial, opini, komentar (*commentary*), atau artikel populer tanpa data dan metodologi ilmiah yang memadai; 4) artikel duplikat antar basis data; dan 5) artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks penuh, sehingga tidak memungkinkan evaluasi kualitas maupun ekstraksi data secara komprehensif.

Proses seleksi literatur dilakukan secara bertahap, dimulai dari identifikasi artikel pada seluruh basis data yang digunakan, penghapusan duplikasi, *skrining* judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan fokus kajian, hingga telaah teks penuh untuk memastikan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi. Seluruh



tahapan seleksi tersebut didokumentasikan secara sistematis untuk menjamin transparansi dan reproduktibilitas proses penyaringan artikel. Manajemen referensi dilakukan menggunakan perangkat lunak sitasi *Mendeley* untuk memfasilitasi penghapusan duplikasi, pengelompokan literatur, serta menjaga konsistensi sitasi.

Data dari artikel terpilih diekstraksi menggunakan matriks ekstraksi yang memuat informasi yang meliputi penulis dan tahun publikasi, jenis studi, teknologi pengeditan gen yang digunakan, target genetik (misalnya HBB atau BCL11A), model atau sampel serta sistem penghantaran, hasil utama (efisiensi pengeditan, perubahan kadar HbF/HbS, dan perbaikan fenotipe), serta aspek keamanan (mutasi *off-target*, *indel* yang tidak diinginkan, dan indikator risiko genomik). Analisis data dilakukan melalui sintesis tematik-komparatif. Pertama, setiap artikel dikodekan ke dalam kategori tema berdasarkan empat aspek utama, yaitu: 1) prinsip kerja teknologi pengeditan gen; 2) temuan mutakhir pada tingkat praklinis dan klinis; 3) kelebihan serta keterbatasan masing-masing teknologi, termasuk aspek keamanan; dan 4) implikasi etis serta potensi integrasinya dalam pembelajaran biologi. Kedua, disusun matriks perbandingan antar teknologi untuk mengidentifikasi pola temuan yang konsisten maupun perbedaan hasil antar studi. Ketiga, hasil dari setiap tema disintesis secara naratif untuk menghasilkan tinjauan yang komprehensif serta refleksi ilmiah dan pendidikan yang terintegrasi.

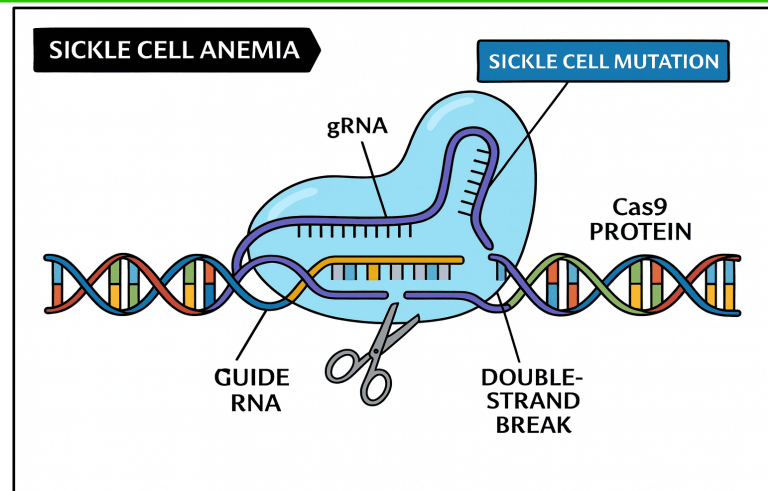
HASIL DAN PEMBAHASAN

CRISPR-Cas9: Tonggak Awal Revolusi Terapi Genetik

Prinsip Kerja CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 sering dianalogikan sebagai “gunting molekuler” karena mampu mengenali dan memotong DNA pada lokasi yang sangat spesifik. Sistem ini tersusun atas dua komponen utama, yaitu enzim *Cas9* sebagai pemotong DNA dan *guide* RNA (gRNA) sebagai “pemandu” yang mengarahkan *Cas9* ke urutan target. gRNA dirancang memiliki urutan basa yang komplementer dengan target sepanjang kira-kira 20 nukleotida, dan hanya akan bekerja bila di sebelah target terdapat motif pendek yang disebut PAM (*Protospacer Adjacent Motif*). Kombinasi *Cas9* dan gRNA inilah yang membuat *CRISPR-Cas9* sangat fleksibel untuk mengubah target, peneliti cukup mengganti urutan gRNA tanpa harus mengganti enzim *Cas9*-nya (Aljabani et al., 2024; Jiang & Doudna, 2017; Slaymaker & Gaudelli, 2021).

Setelah *Cas9*-gRNA menemukan sekuens yang cocok dan mengenali PAM yang tepat, kompleks ini akan membuka sedikit heliks DNA dan “membaca” pasangan basa satu per satu. Jika kecocokan antara gRNA dan DNA sempurna, kedua domain nuklease pada *Cas9* (RuvC dan HNH) akan aktif dan memotong kedua untai DNA beberapa basa di hulu PAM. Peristiwa ini disebut *Double-Strand Break* (DSB), yaitu ketika kedua “tali” DNA terputus secara bersamaan (Jiang & Doudna, 2017). DSB kemudian dikenali oleh sistem perbaikan DNA sel sebagai kerusakan serius, sehingga segera memicu rangkaian protein perbaikan. Pada titik inilah peneliti memanfaatkan mekanisme alami sel untuk melakukan rekayasa gen, arah dan cara perbaikan DSB akan menentukan apakah gen dimatikan, diperbaiki, atau diganti dengan urutan baru (Knott & Doudna, 2018).



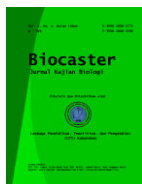
Gambar 1. Pengeditan Gen dengan CRISPR-Cas9.

Secara garis besar terdapat dua jalur utama perbaikan DSB yang dimanfaatkan dalam teknologi CRISPR-Cas9, yaitu *Non-Homologous End Joining* (NHEJ) dan *Homology-Directed Repair* (HDR) (De Bragança *et al.*, 2023; Kumari *et al.*, 2025). NHEJ adalah jalur perbaikan cepat yang “menyambung” kembali ujung DNA yang terputus tanpa cetakan yang teliti. Proses ini sering menghasilkan penghapusan atau penyisipan basa kecil (*indel*) yang dapat menggeser rangka baca gen dan membuat gen tersebut tidak lagi berfungsi, sehingga berguna bila tujuan pengeditan adalah “mematikan” gen (Knott & Doudna, 2018; Newby & Liu, 2021). Sebaliknya, HDR menggunakan cetakan DNA donor yang sangat mirip dengan daerah yang rusak, sehingga perbaikan berlangsung lebih rapi dan bisa diprogram untuk mengganti satu atau beberapa basa tertentu. HDR ideal untuk memperbaiki mutasi spesifik, tetapi biasanya kurang efisien dan lebih bergantung pada fase siklus sel serta ketersediaan DNA donor (Liao *et al.*, 2024).

Dalam konteks anemia sel sabit, kedua jalur perbaikan ini dimanfaatkan untuk dua strategi utama. Strategi pertama adalah memperbaiki langsung mutasi pada gen HBB menggunakan HDR di sel punca hematopoietik, sehingga sel darah merah yang dihasilkan kembali memproduksi hemoglobin normal (Dever *et al.*, 2016). Strategi kedua yang saat ini paling maju secara klinis, adalah menargetkan *enhancer* eritroid spesifik dari gen pengatur BCL11A. Dengan membuat DSB di *enhancer* ini dan membiarkan NHEJ memperkenalkan *indel*, ekspresi BCL11A di sel eritroid menurun dan tubuh kembali mengaktifkan produksi hemoglobin janin (HbF) yang dapat “menutupi” efek HbS (Demirci *et al.*, 2025). Pendekatan kedua inilah yang menjadi dasar terapi *exagamglogene autotemcel* (*exa-cel/Casgevy*), terapi berbasis CRISPR-Cas9 pertama untuk SCD yang dalam uji klinis mampu menghilangkan krisis nyeri berat pada mayoritas pasien dan kini telah disetujui di berbagai negara sebagai terapi gen fungsional kuratif (Frangoul *et al.*, 2021; Handgretinger & Mezger, 2024).

Penelitian Mutakhir

Salah satu tonggak penerapan CRISPR-Cas9 pada manusia adalah terapi *exagamglogene autotemcel* (*Exa-cel/Casgevy*). Uji klinis fase 2/3 dan fase 3



menunjukkan bahwa pengeditan *enhancer* BCL11A pada sel punca hematopoietik autolog pasien SCD mampu meningkatkan kadar HbF hingga tingkat protektif dan menghilangkan krisis vaso-oklusif pada sebagian besar pasien, dengan durasi bebas krisis yang bertahan selama masa tindak lanjut (Frangoul *et al.*, 2021; Zarghamian *et al.*, 2023). Data lanjutan melaporkan bahwa banyak pasien tetap bebas *Vaso-Occlusive Crisis* (VOC) dan bebas transfusi selama beberapa tahun, disertai profil keamanan yang konsisten dan perbaikan kualitas hidup (Kato *et al.*, 2018; Meisel, 2021). Sejumlah artikel *review* dan *expert opinion* menempatkan *Exa-cel* sebagai terapi gen pertama berbasis *CRISPR-Cas9* yang berhasil menembus penerapan klinis luas pada SCD, dan telah memperoleh persetujuan regulator seperti FDA dan EMA bagi pasien dengan SCD berat yang memenuhi kriteria tertentu (Butt *et al.*, 2025; Zarghamian *et al.*, 2023). Hal ini menandai fase baru dimana pengeditan gen tidak lagi sekadar konsep eksperimen, tetapi telah menjadi intervensi klinis yang nyata.

Kelebihan dan Keterbatasan *CRISPR-Cas9*

Keunggulan utama *CRISPR-Cas9* adalah desain sistem yang sederhana dan fleksibel, yaitu satu *platform* dapat diarahkan ke berbagai target gen dengan hanya mengganti gRNA (Aljabani *et al.*, 2024; Doudna, 2020). Teknologi ini juga telah mencapai kematangan klinis melalui keberhasilan *Exa-cel*, sehingga memiliki bukti efektivitas dan keamanan pada manusia (Frangoul *et al.*, 2021; Meisel, 2021). *CRISPR-Cas9* juga efektif untuk strategi reaktivasi HbF maupun perbaikan langsung HBB menggunakan HDR (Dever *et al.*, 2016). Namun, *CRISPR-Cas9* tetap memiliki keterbatasan, penghasilannya terhadap DSB dapat memicu *indel* tak terkontrol dan ketidakstabilan genom jangka panjang, seperti *chromosomal rearrangement* (Newby & Liu, 2021; Zarghamian *et al.*, 2023). Risiko *off-target* masih ada, meskipun telah ditekan dengan varian *Cas9* berpresisi tinggi. Prosedur *ex vivo* berbasis transplantasi sel punca memerlukan fasilitas khusus, *conditioning regimen*, dan biaya sangat tinggi, sehingga membatasi akses terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah (Kato *et al.*, 2018).

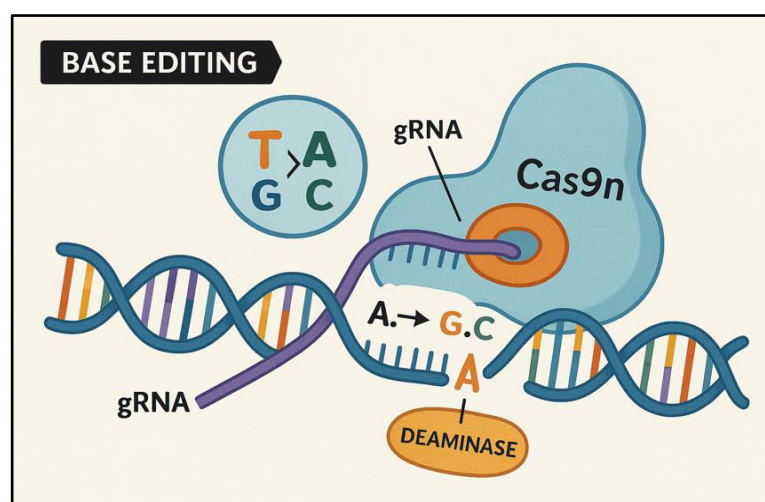
Base Editing: Pengeditan Presisi Tanpa Pemotongan DNA

Prinsip Kerja Base Editing

Base Editing (BE) dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan *CRISPR-Cas9* yang mengandalkan pemotongan kedua untai DNA (*Double-Strand Break*, DSB), sehingga berisiko menimbulkan *indel* dan ketidakstabilan kromosom. Secara sederhana, *Base Editing* dapat dianalogikan sebagai “alat koreksi satu huruf DNA” karena mengubah satu basa menjadi basa lain tanpa memotong keseluruhan DNA. Generasi pertama *Base Editor* dibangun dengan menggabungkan *Cas9-nickase* (*Cas9n*) yang hanya membuat potongan pada salah satu untai DNA, dengan enzim deaminase yang dapat mengubah basa Sitosin (C) menjadi Urasil (U), sehingga akhirnya terbaca sebagai Timin (T) oleh sel (Tan *et al.*, 2022). Pengembangan berikutnya menghasilkan *Adenine Base Editor* (ABE) yang mampu mengubah Adenin (A) menjadi Guanin (G), sehingga keempat transisi utama C→T, G→A, A→G, dan T→C dapat dicapai tanpa DSB (Chen *et al.*, 2023., Fiumara *et al.*, 2024; Jeong *et al.*, 2021).

Secara struktur, *Base Editor* terdiri dari tiga bagian utama, yaitu *Cas9n* sebagai “pengarah lokasi”, enzim deaminase sebagai “mesin kimia”, dan sering

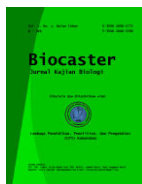
kali ditambah domain lain seperti *Uracil Glycosylase Inhibitor* (UGI) untuk meningkatkan akurasi perubahan basa. *Cas9n* diarahkan ke urutan target oleh *guide* RNA (gRNA) yang mengenali sekuens DNA spesifik berdekatan dengan motif PAM, mirip dengan *CRISPR-Cas9* konvensional. Namun, alih-alih memotong kedua untai DNA, *Cas9n* hanya membuka dan “menandai” satu untai, sehingga deaminase bisa bekerja pada beberapa basa di dalam “jendela *editing*” sepanjang beberapa nukleotida. Di sinilah tantangan teknis muncul, dimana peneliti harus merancang gRNA sedemikian rupa agar basa yang ingin diubah jatuh tepat di dalam jendela *editing*, sambil meminimalkan perubahan basa lain yang tidak diinginkan (Jeong *et al.*, 2021; Newby & Liu, 2021).



Gambar 2. Pengeditan Gen dengan *Base Editing*.

Dalam konteks anemia sel sabit, *Base Editing* dimanfaatkan untuk “mengganti” sifat Hemoglobin Sabit (HbS) yang mudah berpolimerisasi dengan varian yang tidak patogen. Mutasi SCD mengubah kodon GAG (glutamat) menjadi GTG (valin) pada gen HBB, sehingga secara teknis merupakan perubahan jenis transversi yang tidak dapat langsung dikembalikan menjadi normal hanya dengan ABE. Untuk mengatasi hal ini, peneliti merancang strategi alternatif, yaitu mengonversi HbS menjadi varian alami HbG-Makassar yang tidak menyebabkan sel sabit. Newby *et al.* (2021) menggunakan ABE8e untuk mengedit alel HBB^S pada sel punca hematopoietik, sehingga menghasilkan alel HBB^G-Makassar; setelah ditransplantasikan ke tikus, hewan model menunjukkan perbaikan hematologis dan penurunan gejala SCD. Studi lanjutan oleh Kostamo *et al.* (2023) dan Kostamo *et al.* (2025) menunjukkan bahwa HbG-Makassar memiliki struktur dan fungsi yang sangat mirip dengan hemoglobin normal, tidak berpolimerisasi di bawah kondisi hipoksia, dan eritrosit yang mengandung HbG tidak menunjukkan kecenderungan berbentuk sabit, sehingga menguatkan dasar biologis pendekatan ini sebagai terapi jangka panjang.

Keunggulan utama *Base Editing* dibanding *CRISPR-Cas9* konvensional adalah tidak adanya DSB, sehingga risiko *indel* besar, translokasi kromosom, dan aktivasi kuat respons kerusakan DNA dapat ditekan secara signifikan (Newby & Liu, 2021; Zhang *et al.*, 2024). Hal ini sangat penting ketika targetnya adalah sel



punca hematopoietik yang harus bertahan seumur hidup pasien. Namun, *Base Editing* juga tidak bebas masalah enzim deaminase yang dapat menyebabkan perubahan basa di luar target (baik di dalam jendela *editing* maupun di lokasi lain di genom atau bahkan RNA), dan kebutuhan akan PAM serta posisi basa di dalam jendela *editing* membatasi lokasi yang bisa diedit secara efisien (Fiumara *et al.*, 2024; Rao *et al.*, 2023). Oleh karena itu, generasi baru *Base Editor* terus dikembangkan untuk memperkecil *off-target*, mempersempit atau menggeser jendela *editing*, dan meningkatkan efisiensi pada sel manusia, sehingga di masa depan teknologi ini dapat digunakan secara lebih aman dan luas sebagai terapi gen presisi untuk penyakit monogenik seperti SCD (Gvozdenovic & Corn, 2023; Yuan *et al.*, 2023).

Penelitian Mutakhir

Newby *et al.* (2021) dalam penelitiannya memaparkan penggunaan ABE8e-NRCH untuk mengonversi alel SCD (HBBS) menjadi HbG-Makassar pada sel punca hematopoietik pasien. *Editing ex vivo* mencapai sekitar 80% konversi, memulihkan fungsi hemoglobin dan mengurangi fenotip patogen setelah sel berdiferensiasi menjadi eritrosit serta setelah ditransplantasikan ke tikus imunodefisiensi. Studi lanjutan pada model hewan dengan pendekatan *in vivo* menunjukkan bahwa pengiriman vektor *Base Editor* ke HSC mampu mengonversi HbS menjadi HbG-Makassar, memperbaiki parameter hematologis, dan menurunkan gejala SCD dengan profil keamanan yang menjanjikan (Li *et al.*, 2024; Yao & Shayakhmetov, 2024). Penelitian mutakhir di *Nature Communications* melaporkan bahwa *Base Editing* yang mengubah HbS menjadi HbG-Makassar tidak hanya memperbaiki profil molekuler, tetapi juga memulihkan fungsi hemoglobin secara fisiologis pada eritrosit dewasa (Kostamo *et al.*, 2023). *Base Editing* juga dikembangkan untuk menargetkan *promoter* γ -globin dan *enhancer* BCL11A guna menginduksi ekspresi HbF secara kuat dan stabil, dengan *off-target* minimal pada DNA dan RNA (Butt *et al.*, 2025; Kostamo *et al.*, 2025; Newby & Liu, 2021). Strategi ini memperluas pemanfaatan *Base Editing*, tidak hanya untuk koreksi mutasi HBB, tetapi juga untuk rekayasa jalur regulasi hemoglobin.

Kelebihan dan Keterbatasan Base Editing

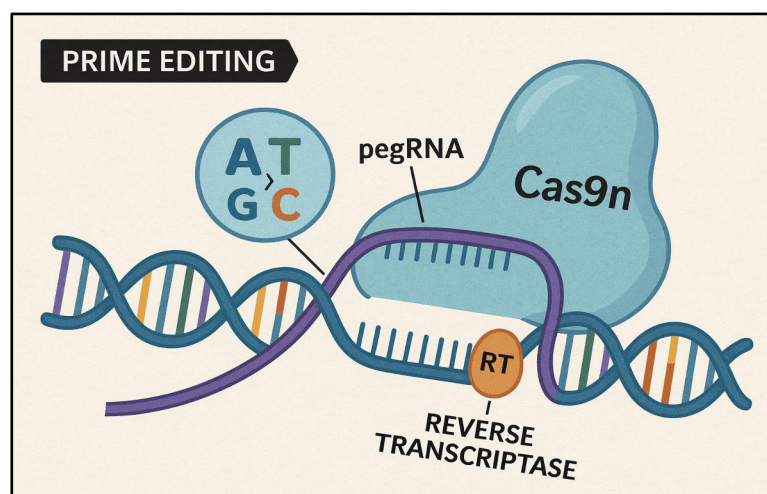
Keunggulan *Base Editing* antara lain: 1) tidak menghasilkan DSB, sehingga risiko kerusakan kromosom dan aktivasi respons kerusakan DNA berkurang drastis; 2) sangat cocok untuk penyakit yang disebabkan oleh mutasi titik, seperti SCD, terutama strategi HbS→HbG-Makassar; dan 3) dapat menargetkan mutasi penyebab (HBB) maupun jalur regulasi (BCL11A, *promoter* HBG) untuk menginduksi HbF (Newby *et al.*, 2021; Yao & Shayakhmetov, 2024). Namun, *Base Editing* juga memiliki keterbatasan, teknologi ini hanya dapat menangani jenis mutasi tertentu (transisi A↔G atau C↔T), sehingga tidak semua mutasi dapat dikoreksi (Tan *et al.*, 2022). Efisiensi dan spesifisitas sangat bergantung pada konteks sekuens dan posisi target dalam “jendela *editing*”, sehingga memerlukan optimasi yang cermat. Potensi *off-target* deaminasi pada DNA dan RNA masih menjadi perhatian, meskipun varian deaminase generasi baru mulai mengurangi masalah ini (Zarghamian *et al.*, 2023). Ukuran konstruksi *Base Editor* cukup besar, sehingga menantang untuk dikemas dalam vektor virus

tertentu dan mendorong pengembangan sistem penghantaran *non-viral* seperti *Lipid Nanoparticles* (LNP) (Butt *et al.*, 2025; Newby & Liu, 2021; Rao *et al.*, 2023).

Prime Editing: Teknologi Generasi Ketiga dengan Kemampuan “Menulis Ulang” DNA

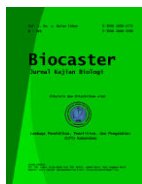
Prinsip Kerja Prime Editing

Prime Editing (PE) dapat dianalogikan sebagai fitur “cari-dan-ganti (*find and replace*)” pada DNA (Anzalone *et al.*, 2019). Berbeda dari *CRISPR-Cas9* klasik yang membuat potongan pada kedua untai DNA (*Double-Strand Break*, DSB), PE menggunakan protein fusi *Cas9-nickase* (*Cas9n*) yang hanya memotong satu untai DNA dan digabungkan dengan enzim *Reverse Transcriptase* (RT). Keduanya bekerja bersama dengan *prime editing guide RNA* (pegRNA). PegRNA mempunyai dua komponen penting, yaitu bagian “*spacer*” yang berfungsi seperti gRNA biasa untuk mengarahkan *Cas9n* ke urutan target, dan ekstensi yang berisi *Primer Binding Site* (PBS) serta *Reverse Transcription Template* (RTT) yang menyandi sekuens DNA baru yang diinginkan (Khatami *et al.*, 2020; Matsoukas, 2020; Zhao *et al.*, 2023).



Gambar 3. Pengeditan Gen dengan *Prime Editing*.

Secara mekanistik, langkah-langkah PE dapat dideskripsikan sebagai berikut (Doman *et al.*, 2022; Zeng *et al.*, 2024), yaitu kompleks *Cas9n-RT* yang dipandu pegRNA menempel pada DNA target dan mengenali motif PAM, mirip dengan *CRISPR-Cas9* biasa. *Cas9n* kemudian membuat “*nick*” (potongan kecil) pada salah satu untai DNA. Ujung 3’ DNA yang terpotong ini selanjutnya melakukan pasangan basa dengan PBS pada pegRNA, sehingga RT memiliki “pegangan” untuk mulai bekerja. RT lalu menyalin RTT pada pegRNA menjadi untai DNA baru yang mengandung perubahan yang diinginkan, membentuk apa yang disebut 3’ *flap* yang membawa sekuens termodifikasi. Melalui dinamika antara *flap* baru dan *flap* lama, sel akhirnya lebih banyak mempertahankan *flap* baru, sehingga urutan DNA asli secara bertahap diganti dengan urutan yang sudah dikoreksi tanpa perlu DSB maupun donor DNA terpisah (Anzalone *et al.*, 2019; Chen & Liu, 2023; Zhao *et al.*, 2023).



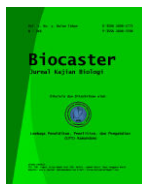
Dibandingkan *Base Editing*, *Prime Editing* jauh lebih fleksibel. CBE dan ABE pada dasarnya hanya melakukan “pertukaran satu huruf” tertentu (transisi) dan sulit dipakai untuk semua tipe mutasi. Sebaliknya, PE secara teoretis mampu melakukan semua 12 jenis perubahan basa, serta menyisipkan atau menghapus fragmen pendek DNA dalam satu langkah, sehingga cocok untuk menangani mutasi yang lebih kompleks, misalnya kombinasi penggantian dan delesi kecil (Anzalone *et al.*, 2019; Khatami *et al.*, 2020). Beberapa varian PE generasi baru (misalnya PE2, PE3, PE4/5, dan *toolkit* PE yang dioptimalkan untuk vektor AAV) dikembangkan agar lebih efisien, lebih spesifik, dan lebih mudah dikirim ke sel tubuh, termasuk sel yang tidak aktif membelah (Chen *et al.*, 2021; Marks *et al.*, 2024; Zhao *et al.*, 2023).

Dalam konteks anemia sel sabit dan β -hemoglobinopati lain, PE menawarkan dua jalur utama. Pertama, PE dapat mengoreksi langsung mutasi pada gen HBB di sel punca hematopoietik, sehingga hemoglobin yang diproduksi kembali normal. Studi praklinis menunjukkan bahwa *Prime Editing* mampu memperbaiki mutasi SCD pada sel pasien maupun pada model tikus, dan setelah transplantasi sel punca yang sudah diedit, gejala penyakit dapat membaik secara bermakna (Anzalone *et al.*, 2019; Doman *et al.*, 2022; Everette *et al.*, 2023). Kedua, PE juga dapat digunakan untuk memasukkan mutasi protektif (misalnya mutasi yang meningkatkan hemoglobin janin atau menciptakan varian hemoglobin *antisickling*) dengan presisi yang tinggi. Sejumlah ulasan mutakhir menekankan bahwa meskipun efisiensi dan pengantaran PE masih menjadi tantangan, teknologi ini sangat menjanjikan sebagai terapi gen generasi berikutnya untuk β -hemoglobinopati, karena menggabungkan presisi tinggi dengan risiko genotoksitas yang lebih rendah dibanding pemotongan DSB (Chen *et al.*, 2021; Khatami *et al.*, 2020; Marks *et al.*, 2024; Zhao *et al.*, 2023).

Penelitian Mutakhir

Studi mutakhir pada sel punca hematopoietik pasien SCD menunjukkan bahwa *Prime Editing* generasi lanjut (misalnya PE3/PEmax dengan epegRNA) mampu mengoreksi alel HBBS menjadi HBBA dengan efisiensi sekitar 15-40%. Setelah sel yang telah diedit ditransplantasikan ke model tikus imunodefisiensi, tingkat koreksi genetik dan ekspresi hemoglobin normal tetap stabil selama beberapa bulan, disertai perbaikan fenotip SCD (Everette *et al.*, 2023). Penelitian lain yang dipublikasikan di *Blood* melaporkan pendekatan *in vivo* HSC *Prime Editing* pada model tikus SCD. Komponen *Prime Editing* dikemas dalam sistem vektor yang mentransduksi sel punca hematopoietik secara langsung, sehingga mampu memperbaiki mutasi HBB, menormalkan sebagian besar parameter hematologis, dan menurunkan gejala SCD tanpa prosedur transplantasi *ex vivo* yang kompleks (Li *et al.*, 2023).

Penelitian terbaru mengenai *Prime Editing* pada *promoter* γ -globin (HBG) menunjukkan bahwa pengenalan kombinasi mutasi mirip *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin* (HPFH) melalui *Prime Editing* mampu menginduksi ekspresi γ -globin dan meningkatkan kadar HbF hingga tingkat protektif, dengan tingkat *editing* presisi yang tinggi dan *off-target* rendah (Everette *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa *Prime Editing* dapat digunakan, baik untuk koreksi langsung mutasi HBB maupun untuk reaktivasi



HbF. Pendekatan ini berpotensi menjadi strategi terapi gen yang lebih aman dan fleksibel dibandingkan *nuclease-based editing* konvensional, karena tidak memerlukan pemutusan untai ganda DNA dan memungkinkan modifikasi genom yang lebih terkontrol pada sel punca hematopoietik.

Kelebihan dan Keterbatasan Prime Editing

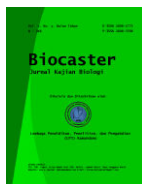
Keunggulan *Prime Editing* antara lain: 1) tidak menghasilkan DSB dan tidak memerlukan donor DNA terpisah, sehingga risiko *indel* dan ketidakstabilan kromosom sangat rendah; 2) mampu melakukan berbagai jenis perubahan (mengganti, menambah, atau menghapus beberapa basa), sehingga lebih fleksibel daripada *Base Editing*; dan 3) dapat digunakan, baik untuk memperbaiki langsung mutasi HBB maupun untuk merekayasa *promoter* γ -globin (reaktivasi HbF) (Anzalone *et al.*, 2019; Everette *et al.*, 2023). Namun, *Prime Editing* juga memiliki keterbatasan. Efisiensi *editing* masih bervariasi antar jenis sel dan target, umumnya lebih rendah dibanding *Base Editing* untuk mutasi titik sederhana (Everette *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023). Konstruksi *Prime Editor* (*Cas9n*-RT + pegRNA/epgRNA) berukuran besar, menyulitkan pengemasan dalam vektor virus standar dan menuntut sistem penghantaran yang lebih kompleks, termasuk strategi LNP multi-komponen (Newby & Liu, 2021). *Prime Editing* juga masih berada pada tahap praklinis, belum ada terapi berbasis *Prime Editing* yang memasuki uji klinis SCD, sehingga data keamanan jangka panjang pada manusia masih terbatas (Butt *et al.*, 2025; Zarghamian *et al.*, 2023).

Sintesis Ilmiah

Secara ilmiah, *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* merepresentasikan evolusi menuju pengeditan gen yang semakin presisi dan minim kerusakan genomik. *CRISPR-Cas9* sebagai *platform* awal mengandalkan pemotongan DNA (DSB) yang telah berujung pada penerapan klinis pada SCD melalui strategi peningkatan HbF (misalnya pengeditan *enhancer* BCL11A) (Aljabani *et al.*, 2024; Frangoul *et al.*, 2021). *Base Editing* menghilangkan kebutuhan DSB dan menargetkan koreksi mutasi titik melalui konversi basa tertentu, sehingga menawarkan presisi lebih tinggi untuk variasi mutasi spesifik, meskipun masih memiliki batasan jenis perubahan basa dan potensi *bystander editing* (Newby *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2024). *Prime Editing* memberikan fleksibilitas paling luas untuk “menulis ulang” sekuens DNA (substitusi/insersi/delesi pendek) tanpa DSB, tetapi efisiensinya masih lebih bervariasi dan desain sistemnya lebih kompleks, sehingga masih memerlukan optimasi (Anzalone *et al.*, 2019; Everette *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023). Untuk memudahkan pembacaan posisi relatif ketiga *platform*, Tabel 1 merangkum perbedaan utama berdasarkan mekanisme, jenis perubahan sekuens, status pengembangan pada SCD, serta ringkasan kelebihan dan keterbatasannya.

Tabel 1. Perbandingan *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* dalam Terapi Anemia Sel Sabit.

Aspek	<i>CRISPR-Cas9</i>	<i>Base Editing</i>	<i>Prime Editing</i>
Mekanisme	Cas9 + gRNA memotong kedua untai DNA (DSB), lalu diperbaiki dengan NHEJ	<i>nCas9</i> + enzim deaminase mengubah satu basa tanpa memotong kedua untai	<i>nCas9</i> + <i>Reverse Transcriptase</i> (RT) dan pegRNA menulis ulang sekuens DNA tanpa



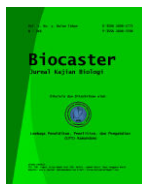
Aspek	<i>CRISPR-Cas9</i>	<i>Base Editing</i>	<i>Prime Editing</i>
DSB	atau HDR.	(tanpa DSB).	DSB.
Jenis Perubahan	Ya <i>Indel, knock-out, knock-in</i> melalui HDR.	Tidak Konversi basa transisi (C→T/G→A; A→G/T→C).	Tidak Substitusi, insersi pendek, dan delesi pendek secara presisi.
Status pada SCD	Sudah ada terapi klinis (<i>Exa-cel/Casgevy</i> , target <i>enhancer BCL11A</i> untuk meningkatkan HbF).	Masih tahap praklinis (misalnya konversi HbS menjadi varian <i>non-patogen</i> dan peningkatan HbF).	Masih tahap praklinis (koreksi langsung mutasi HBB ^{ΔS} dan mutasi mirip HPFH pada promotor HBG).
Ringkasan Kelebihan	Sudah mapan, efisien, dan terbukti secara klinis.	Lebih presisi untuk mutasi titik dan tanpa DSB.	Paling fleksibel untuk berbagai jenis perubahan kecil pada DNA.
Ringkasan Keterbatasan	DSB berisiko menimbulkan kerusakan genom (<i>indel</i> besar, <i>rearrangement</i>).	Hanya bisa melakukan transisi basa dan masih ada risiko <i>bystander/off-target</i> .	Efisiensi belum stabil dan desain lebih kompleks, masih perlu banyak optimasi.

Berdasarkan Tabel 1, *CRISPR-Cas9* saat ini merupakan *platform* paling matang secara klinis, *Base Editing* menonjol untuk koreksi mutasi titik tanpa DSB, sedangkan *Prime Editing* unggul pada fleksibilitas perubahan sekuens kecil. Ketiga teknologi tersebut tidak bersifat saling menggantikan, melainkan saling melengkapi dalam pengembangan terapi gen SCD, dengan konsekuensi yang berbeda terkait profil risiko genomik, kebutuhan sistem penghantaran, serta tingkat kesiapan menuju aplikasi klinis.

Integrasi dalam Pembelajaran Biologi

Dari perspektif pendidikan, SCD dapat digunakan sebagai fenomena jangkar untuk mengaitkan konsep genetika molekuler dengan konsekuensi fisiologis dan klinis, yaitu satu perubahan basa pada HBB dapat ditelusuri dampaknya hingga perubahan hemoglobin, morfologi eritrosit, gangguan aliran mikrovaskular, dan gejala pasien (Kato *et al.*, 2018). Konteks ini efektif untuk memperkuat pemahaman konseptual sekaligus menunjukkan bagaimana sains bekerja dari laboratorium hingga aplikasi klinis.

Integrasi *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* dalam pembelajaran dapat diarahkan melalui SSI dan PjBL dengan tujuan utama: 1) meningkatkan literasi genomik dan bioteknologi; 2) melatih berpikir kritis berbasis bukti (menilai efikasi-risiko-keterbatasan data); dan 3) membangun penalaran etis terkait keselamatan jangka panjang, keadilan akses, dan tanggung jawab ilmiah. Dalam praktiknya, mahasiswa dapat diminta membandingkan tiga teknologi menggunakan parameter yang sama (mekanisme, risiko DSB/*off-target*, kebutuhan *delivery*, serta status klinis) lalu menyusun rekomendasi berbasis bukti dan argumen etika. Dengan demikian, pembelajaran tidak berhenti pada pemahaman mekanisme molekuler, tetapi juga mencakup dimensi sosial dan moral yang menyertai pemanfaatan teknologi biomedis (Belland *et al.*, 2017; Jimenez *et al.*, 2024; Zeidler *et al.*, 2019). Topik CRISPR dan bioetika pengeditan gen juga semakin banyak direkomendasikan sebagai materi pengayaan dalam pembelajaran biologi tingkat perguruan tinggi untuk menguatkan literasi



bioteknologi dan refleksi etis mahasiswa (Wolyniak, 2024). Sintesis ini menunjukkan bahwa pengeditan gen pada SCD memiliki nilai ganda, yaitu berkontribusi pada kemajuan terapi sekaligus menyediakan konteks autentik untuk mengintegrasikan sains, etika, dan pembelajaran dalam pendidikan biologi pada perguruan tinggi.

SIMPULAN

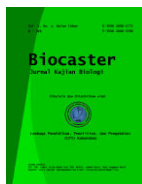
Kajian pustaka ini menegaskan bahwa *CRISPR-Cas9*, *Base Editing*, dan *Prime Editing* merepresentasikan perkembangan bertahap teknologi pengeditan gen menuju terapi anemia sel sabit (SCD) yang semakin presisi dan berpotensi kuratif. *CRISPR-Cas9* saat ini merupakan *platform* yang paling matang secara klinis, ditunjukkan oleh penerapan terapi *exa-cel/Casgevy* untuk meningkatkan HbF. *Base Editing* dan *Prime Editing* berdasarkan temuan penelitian dalam 10 tahun terakhir menunjukkan potensi praklinis yang kuat untuk koreksi mutasi HBB maupun reaktivasi hemoglobin janin, namun keduanya masih berada pada tahap praklinis, sehingga memerlukan pembuktian lebih lanjut terkait efikasi yang konsisten, keamanan genomik, optimasi sistem penghantaran, serta evaluasi risiko jangka panjang sebelum dapat diadopsi luas di klinik. Dengan menguraikan prinsip kerja, temuan mutakhir, serta kelebihan dan keterbatasan masing-masing teknologi, artikel ini memetakan posisi ketiga *platform* dalam lanskap terapi gen SCD secara komprehensif. Selain aspek biomedis, kajian ini juga menyoroti bahwa penerapan pengeditan gen membawa konsekuensi etis dan sosial terutama terkait keselamatan, keadilan akses, dan tanggung jawab ilmiah sekaligus menyediakan konteks autentik untuk diintegrasikan ke pembelajaran biologi di perguruan tinggi melalui pendekatan yang menumbuhkan literasi sains, berpikir kritis berbasis bukti, dan penalaran etis pada calon ilmuwan dan tenaga kesehatan.

SARAN

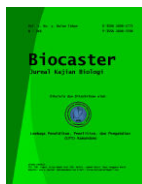
Disarankan agar penelitian selanjutnya memfokuskan pengembangan dan uji praklinis *Base Editing* serta *Prime Editing* untuk anemia sel sabit, sambil menyiapkan peta jalan nasional terapi gen dan mengintegrasikan topik *Genome Editing* ke dalam pendidikan serta komunikasi sains agar pemanfaatannya lebih aman, etis, dan tepat sasaran.

DAFTAR RUJUKAN

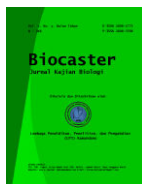
- Aljabali, A. A., El-Tanani, M., & Tambuwala, M. M. (2024). Principles of CRISPR-Cas9 Technology: Advancements in Genome Editing and Emerging Trends in Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 92(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105338>
- Anzalone, A. V., Randolph, P. B., Davis, J. R., Sousa, A. A., Koblan, L. W., Levy, J. M., Chen, P. J., Wilson, C., Newby, G. A., Raguram, A., & Liu, D. R. (2019). Search-and-Replace Genome Editing without Double-Strand Breaks or Donor DNA. *Nature*, 576(1), 149-157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
- Belland, B. R., Kim, C., & Hannafin, M. J. (2017). A Framework for Designing Scaffolds that Improve Motivation and Cognition. *Educational*



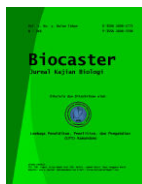
- Psychologist*, 52(4), 246-270.
<https://doi.org/10.1080/00461520.2017.1309975>
- Butt, H., Sathish, S., London, E., Johnson, T. L., Essawi, K., Leonard, A., Tislade, J. F., & Demirci, S. (2025). Genome Editing Strategies for Targeted Correction of β -Globin Mutation in Sick Cell Disease: From Bench to Bedside. *Molecular Therapy*, 33(5), 2154-2171.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.047>
- Chen, L., Zhang, S., Xue, N., Hong, M., Zhang, X., Zhang, D., Yang, J., Bai, S., Huang, Y., Meng, H., Wu, H., Luan, C., Zhu, B., Ru, G., Gao, H., Zhong, L., Liu, M., Cheng, Y., Yi, C., Wang, L., Zao, Y., & Li, D. (2023). Engineering a Precise Adenine Base Editor with Minimal Bystander Editing. *Nature Chemical Biology*, 19(1), 101-110.
<https://doi.org/10.1038/s41589-022-01163-8>
- Chen, P. J., Hussmann, J. A., Yan, J., Knipping, F., Ravisankar, P., Chen, P. F., Chen, C., Nelson, J. W., Newby, G. A., Sahin, M., Osborn, M. J., Weissman, J. S., Adamson, B., & Liu, D. R. (2021). Enhanced Prime Editing Systems by Manipulating Cellular Determinants of Editing Outcomes. *Cell*, 184(22), 5635-5652.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.018>
- Chen, P. J., & Liu, D. R. (2023). Prime Editing for Precise and Highly Versatile Genome Manipulation. *Nature Reviews Genetics*, 24(3), 161-177.
<https://doi.org/10.1038/s41576-022-00541-1>
- Das, S. S. (2024). Prime Editing and its Application in Beta-Hemoglobinopathies. *The Nucleus*, 67(1), 227-235. <https://doi.org/10.1007/s13237-024-00470-w>
- De Bragança, S., Dillingham, M. S., & Moreno-Herrero, F. (2023). Recent Insights into Eukaryotic Double-Strand DNA Break Repair Unveiled by Single-Molecule Methods. *Trends in Genetics*, 39(12), 924-940.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2023.09.004>
- Demirci, S., Zeng, J., Palchaudhuri, R., Wu, C., Abraham, D. M., Hayal, T. B., Essawi, K., Nguyen, M. A., Stasula, U., Chu, R., Leonard, A., Porter, S., Khan, M. B. N., Hinojosa, G., Uchida, N., Hong, S., Lazzarotto, C. R., Neri, N. R., Silva, L. F. D., Pellin, D., Verma, A., Lanieri, L., Bhat, A., Hammond, K., Tale, T., Maitland, S. A., Sheikhsaran, F., Bonifacino, A. C., Krouse, A. E., Linde, N. S., Engels, T., Golomb, J., Tsai, S. Q., Pruett-Miller, S. M., Scadden, D. T., Dunbar, C. E., Wolfe, S. A., Donahue, R. E., Oslon, L. M., Bauer, D. E., & Tisdale, J. F. (2025). BCL11A+ 58/+ 55 Enhancer-Editing Facilitates HSPC Engraftment and HbF Induction in Rhesus Macaques Conditioned with a CD45 Antibody-Drug Conjugate. *Cell Stem Cell*, 32(2), 209-226. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.10.014>
- Dever, D. P., Bak, R. O., Reinisch, A., Camarena, J., Washington, G., Nicolas, C. E., Panel-Dinu, M., Saxena, N., Wilkens, A. B., Mantri, S., Uchida, N., Hendel, A., Narla, A., Majeti, R., Weinberg, K. I., & Porteus, M. H. (2016). CRISPR/Cas9 β -Globin Gene Targeting in Human Haematopoietic Stem Cells. *Nature*, 539(1), 384-389. <https://doi.org/10.1038/nature20134>
- Doman, J. L., Sousa, A. A., Randolph, P. B., Chen, P. J., & Liu, D. R. (2022). Designing and Executing Prime Editing Experiments in Mammalian Cells.



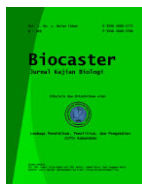
- Nature Protocols*, 17(11), 2431-2468. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00724-4>
- Doudna, J. A. (2020). The Promise and Challenge of Therapeutic Genome Editing. *Nature*, 578(1), 229-236. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1978-5>
- European Commission. (2024). *European Commission Approves First CRISPR/Cas9 Gene-Edited Therapy, CASGEVY (Exagamglogene Autotemcel), for the Treatment of Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent Beta Thalassemia*. London: Business Wire.
- Everette, K. A., Newby, G. A., Levine, R. M., Mayberry, K., Jang, Y., Mayuranathan, T., Nimmagadda, N., Dempsey, E., Li, Y., Bhoopalan, S. V., Liu, X., Davis, J. R., Nelsom, A. T., Chen, P. J., Sousa, A. A., Cheng, Y., Tisdale, J. F., Weiss, M. J., Yen, J. S., & Liu, D. R. (2023). Ex Vivo Prime Editing of Patient Haematopoietic Stem Cells Rescues Sickle-Cell Disease Phenotypes After Engraftment in Mice. *Nature Biomedical Engineering*, 7(5), 616-628. <https://doi.org/10.1038/s41551-023-01026-0>
- Fiumara, M., Ferrari, S., Omer-Javed, A., Beretta, S., Albano, L., Canarutto, D., Varesi, A., Gaddoni, C., Brombin, C., Cugnata, F., Zonari, E., Naldini, M. M., Barcell, M., Gentner, B., Merelli, I., & Naldini, L. (2024). Genotoxic Effects of Base and Prime Editing in Human Hematopoietic Stem Cells. *Nature Biotechnology*, 42(6), 877-891. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01915-4>
- Food and Drug Administration. (2023). *FDA Approves First Gene Therapies to Treat Patients with Sickle Cell Disease, Including the First CRISPR-Based Therapy*. Maryland: Food and Drug Administration.
- Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y. S., Domm, J., Eustace, B. K., Foel, J., Fuente, J. D. L., Grupp, S., Hardgretinger, R., Ho, T. W., Kattamis, A., Kernysky, A., Lekstrom-Himes, J., Li, A. M., Locatelli, F., Mapara, M. Y., Montalembert, M. D., Rondelli, D., Sharma, A., Sheth, S., Soni, S., Steinberg, M., Wall, D., Yen, A., & Corbacioglu, S. (2021). CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 384(3), 252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Guo, P., Saab, N., Post, L. S., & Admiraal, W. (2019). A Review of Project-Based Learning in Higher Education: Student Outcomes and Assessment Methods. *Teaching in Higher Education*, 25(8), 921-945. <https://doi.org/10.1080/13562517.2019.1642128>
- Gvozdenovic, A., & Corn, J. E. (2023). Fueling Next-Generation Genome Editing with DNA Repair. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 28(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2023.100506>
- Handgretinger, R., & Mezger, M. (2024). An Evaluation of Exagamglogene Autotemcel for the Treatment of Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 24(9), 883-888. <https://doi.org/10.1080/14712598.2024.2399134>
- Jeong, Y. K., Lee, S., Hwang, G. H., Hong, S. A., Park, S. E., Kim, J. S., Woo, J., & Bae, S. (2021). Adenine Base Editor Engineering Reduces Editing of



- Bystander Cytosines. *Nature Biotechnology*, 39(11), 1426-1433. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00943-2>
- Jiang, F., & Doudna, J. A. (2017). CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annual Review of Biophysics*, 46(1), 505-529. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822>
- Jimenez, P. C., Alred, A. R., & Dauer, J. M. (2024). Describing Undergraduate Students' Reasoning and Use of Evidence During Argumentation about Socioscientific Issues Systems. *Frontiers in Education*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.3389/feduc.2024.1371095>
- Kato, G. J., Piel, F. B., Reid, C. D., Gaston, M. H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., Smith, W. R., Panepinto, J. A., Weatherall, D. J., Costa, F. F., & Vichinsky, E. P. (2018). Sick Cell Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
- Khatami, F., Aghaii, M., & Aghamir, S. M. K. (2020). Prime Editing: The State-of-the-Art of Genome Editing. *Meta Gene*, 24(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100661>
- Knott, G. J., & Doudna, J. A. (2018). CRISPR-Cas Guides the Future of Genetic Engineering. *Science*, 361(1), 866-869. <https://doi.org/10.1126/science.aat5011>
- Kostamo, Z., Darazim, J., Hernandez, B., Pendergast, A., Zgodny, J., Evans, E. N., Zhang, Y., Patel, A. P., Kanne, C. K., Buda, E., Jenkins, R., Haupt, D., Winton, V., Yan, B., Hartigan, A., Chu, H., Ciaramella, G., & Sheehan, V. A. (2023). Evaluation of the Impact of a Naturally Occurring Beta Hemoglobin Variant, Hb G-Makassar, on Mature Red Blood Cell Function and Pathology in a Sick Cell Disease Mouse Model. *Blood*, 142(1) 2251-2253. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186237>
- Kostamo, Z., Ortega, M. A., Xu, C., Feliciano, P. R., Budak, E., Lam, D., Winton, V., Jenkins, R., Venugopal, A., Zhang, M., Jamieson, J., Coisman, B., Goldsborough, K., Hernandez, B., Kanne, C. K., Evans, E. N., Zgodny, J., Zhang, Y., Darazim, J., Patel, A., Pendergast, M. A., Manis, J., Hartigan, A. J., Ciaramella, G., Lee, S.-J., Chu, S. H., & Sheehan, V. A. (2025). Base Editing HbS to HbG-Makassar Improves Hemoglobin Function Supporting its Use in Sick Cell Disease. *Nature Communications*, 16(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56578-3>
- Kumari, N., Kaur, E., Raghavan, S. C., & Sengupta, S. (2025). Regulation of Pathway Choice in DNA Repair After Double-Strand Breaks. *Current Opinion in Pharmacology*, 80(1), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2024.102496>
- Li, C., Anderson, A. K., Ruminski, P., Rettig, M., Karpova, D., Kiem, H. P., Diersio, J. F., & Lieber, A. (2024). A Simplified G-CSF-Free Procedure Allows for In Vivo HSC Gene Therapy of Sick Cell Disease in a Mouse Model. *Blood Advances*, 8(15), 4089-4101. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012757>
- Li, C., Georgakopoulou, A., Newby, G. A., Chen, P. J., Everette, K. A., Paschoudi, K., Vlachaki, E., Gil, S., Anderson, A. K., Koob, T., Huang, L., Wang, H., Kiem, H., Liu, D. R., Yannaki, E., & Lieber, A. (2023). In Vivo



- HSC Prime Editing Rescues Sickle Cell Disease in a Mouse Model. *Blood : The Journal of the American Society of Hematology*, 141(17), 2085-2099. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018252>
- Li, C., Georgakopoulou, A., Paschoudi, K., Anderson, A. K., Huang, L., Gil, S., Giannaki, M., Vlachaki, E., Newby, G. A., Liu, D. R., Yannaki, E., Kiem, H. P., & Lieber, A. (2024). Introducing a Hemoglobin G-Makassar Variant in HSCs by In Vivo Base Editing Treats Sickle Cell Disease in Mice. *Molecular Therapy*, 32(12), 4353-4371. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.10.018>
- Liao, H., Wu, J., VanDusen, N. J., Li, Y., & Zheng, Y. (2024). CRISPR-Cas9-Mediated Homology-Directed Repair for Precise Gene Editing. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 35(4), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102344>
- Marks, R. M., Scott, O., Ivakine, E. A., & Cohn, R. D. (2024). An Optimized Toolkit for Prime Editing. *Nature Biotechnology*, 42(2), 187-189. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-02091-1>
- Matsoukas, I. G. (2020). Prime Editing: Genome Editing for Rare Genetic Diseases without Double-Strand Breaks or Donor DNA. *Frontiers in Genetics*, 11(1), 1-6. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00528>
- Meisel, R. (2021). CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 384(23), 1-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103481>
- Newby, G. A., & Liu, D. R. (2021). In Vivo Somatic Cell Base Editing and Prime Editing. *Molecular Therapy*, 29(11), 3107-3124. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.012>
- Newby, G. A., Yen, J. S., Woodard, K. J., Mayuranathan, T., Lazzarotto, C. R., Li, Y., Sheppard-Tillman, H., P, S. N., Yao, Y., Mayberry, K., Everette, K. A., Jang, Y., Podracky, C. J., Thaman, E., Lechauve, C., Sharma, A., Henderson, J. M., Richter, M. G. F., Zhao, K. T., Miller, S. M., Wang, T., Koblan, L. W., McCaffrey, A. P., Tislade, J. F., & Liu, D. R. (2021). Base Editing of Haematopoietic Stem Cells Rescues Sickle Cell Disease in Mice. *Nature*, 595(1), 295-302. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03609-w>
- Rao, X., Zhao, H., Shao, C., & Yi, C. (2023). Characterizing off-Target Effects of Genome Editors. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 28(1), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2023.100480>
- Slaymaker, I. M., & Gaudelli, N. M. (2021). Engineering Cas9 for Human Genome Editing. *Current Opinion in Structural Biology*, 69(1), 86-98. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2021.03.004>
- Tan, J., Forner, J., Karcher, D., & Bock, R. (2022). DNA Base Editing in Nuclear and Organellar Genomes. *Trends in Genetics*, 38(11), 1147-1169. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.06.015>
- Thomson, A. M., Piel, F. B., Weatherall, D. J., & Williams, T. N. (2023). Global Epidemiology of Sickle Cell Disease: New Estimates from the Global Burden of Disease 2021 Study. *The Lancet Haematology*, 10(10), 740-751. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00206-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00206-3)



- Wolyniak, M. J. (2025). CRISPR for Introductory-Level Undergraduate Courses. In Wolyniak, M. J., Pattison, D. L., Pieczynski, J. N., Santisteban, M. S. (Eds) *Introduction to CRISPR-Cas9 Techniques. Learning Materials in Biosciences* (pp. 51-69). Cham: Springer Nature.
- Yao, J., & Shayakhmetov, D. M. (2024). Improving Efficacy of In Vivo Therapy of Sickle Cell Disease by Hijacking Natural Biology of Hematopoietic Stem Cells. *Molecular Therapy*, 32(12), 4167-4169. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.11.007>
- Yuan, B., Zhang, S., Song, L., Chen, J., Cao, J., Qiu, J., Qiu, Z., Chen J., Zhao, X. M., & Cheng, T. L. (2023). Engineering of Cytosine Base Editors with DNA Damage Minimization and Editing Scope Diversification. *Nucleic Acids Research*, 51(20), 1-14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad855>
- Zarghamian, P., Klermund, J., & Cathomen, T. (2023). Clinical Genome Editing to Treat Sickle Cell Disease-A Brief Update. *Frontiers in Medicine*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1065377>
- Zeidler, D. L., Herman, B. C., Sadler, T. D., & Newton, M. H. (2019). New Directions in Socio-Scientific Issues Research. *Disciplinary and Interdisciplinary Science Education Research*, 1(11), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s43031-019-0008-7>
- Zeng, H., Daniel, T. C., Lingineni, A., Chee, K., Talloo, K., & Gao, X. (2024). Recent Advances in Prime Editing Technologies and Their Promises for Therapeutic Applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 86(1), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2024.103071>
- Zhang, C., Xu, J., Wu, Y., Xu, C., & Xu, P. (2024). Base Editors-Mediated Gene Therapy in Hematopoietic Stem Cells for Hematologic Diseases. *Stem Cell Reviews and Reports*, 20(6), 1387-1405. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10715-5>
- Zhao, Z., Shang, P., Mohanraju, P., & Geijsen, N. (2023). Prime Editing: Advances and Therapeutic Applications. *Trends in Biotechnology*, 41(8), 1000-1012. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.03.004>