

Systematic Review: Pemodelifikasi Genetik β -Thalassemia

Systematic Review: Genetic Modifier β -Thalassemia

Mutia Syafira^{1*}, Yunia Sribudiani², Ani M Maskoen³

¹Departemen Bioteknologi, Fakultas Sekolah Pascasarjana, Universitas Padjadjaran

²Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

³Departemen Ilmu Kesehatan Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

Jl. Prof. Eyckman No. 38 Bandung, Kel. Pasteur, Kec. Sukajadi 40161 Jawa Barat Indonesia

*Penulis korespondensi

Email: mutia19003@mail.unpad.ac.id

Received: May 9, 2022

Accepted: February 6, 2024

Abstrak

Thalassemia merupakan penyakit hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif. Thalassemia dibedakan berdasarkan variasi mutasi pada gen globin yaitu gen α -globin (HBA) pada α -Thalassemia dan β -globin (HBB) pada β -Thalassemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi pemodifikasi genetik pada penderita β -Thalassemia. Data sistematika review dengan pengumpulan jurnal terkait pada cakupan kata kunci yang dikomplikasikan prinsip PRISMA. Beberapa hasil studi melaporkan polimorfisme dan atau mutasi pada gen *KLF1*, *BCL11A* dan region intergenik *HBSIL-MYB* sebagai pemodifikasi genetik pada β -Thalassemia, didapatkan sembilan jurnal yang masuk ke dalam kriteria inklusi. Berdasarkan hasil review yang dapat ditelaah bahwa pemodifikasi genetik pada kasus β -Thalassemia diketahui adanya mutasi atau polimorfisme pada gen-gen berikut *KLF1*, *BCL11A*, dan *HBSIL-MYB* cenderung meningkatkan produksi HbF dengan mengatur ekspresi γ -globin dan memperbaiki gejala klinis pasien β -Thalassemia. Simpulan dari kasus tersebut menjadikan peluang di kemudian hari untuk perawatan pasien yang dipersonalisasi disesuaikan dengan fenotipe yang meringankan gejala penderita β -Thalassemia.


Kata kunci: β -Thalassemia; *KLF1*; *BCL11A*; *HBSIL-MYB*; pemodifikasi genetik

How to Cite:

Syafira M, Sribudiani Y, Maskoen AM. Systematic review: pemodifikasi genetik β -thalassemia.

Journal of Medicine and Health. 2024; 6(1): 91-102. DOI:

<https://doi.org/10.28932/jmh.v6i1.4788>

© 2023 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Review Article

Abstract

Thalassemia is an autosomal recessive hereditary disease. Thalassemia is differentiated based on variations in mutations in the globin gene, namely the α -globin (HBA) gene in α -Thalassemia and β -globin (HBB) in β -Thalassemia. This study aims to determine the potential of genetic modifiers in patients with β -Thalassemia. Systematic review data collecting journals related to the scope of keywords complicated by the PRISMA principle. Several studies reported polymorphisms and/or mutations in the KLF1, BCL11A genes and HBSIL-MYB intergenic region as genetic modifiers for β -Thalassemia, nine journals were found that were included in the inclusion criteria. Based on the results of the review, it can be examined that genetic modifiers in β -Thalassemia cases are known to have mutations or polymorphisms in the following genes KLF1, BCL11A, HBSIL-MYB tend to increase HbF production to regulate γ -globin expression and improve clinical symptoms of β -Thalassemia. The conclusion from this case makes opportunities in the future for personalized patient care tailored to phenotypes that relieve symptoms in patients with β -Thalassemia.

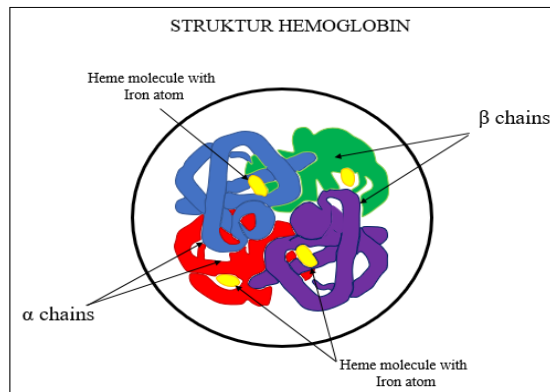
Keywords: *β -Thalassemia; BCL11A; HBSIL-MYB, KLF1; genetic modifier*

Pendahuluan

Hemoglobinopati merupakan kelainan pada Hemoglobin (Hb). Dua kelompok utama yang termasuk di dalamnya adalah perubahan struktur Hb yang menyebabkan varian Hb (varian utama adalah HbS, HbC dan HbE) serta gangguan sintesis Hb yang dengan satu atau lebih rantai globin tersupresi secara total atau parsial dan menyebabkan suatu kelainan yang disebut Thalassemia.¹ Thalassemia merupakan penyakit genetik dengan pola penurunan penyakit autosomal resesif. Jenis kasus β -Thalassemia merupakan jenis yang paling umum terjadi di kawasan Asia Tenggara. Kondisi ini didapat sejak lahir dan akan terus dimiliki seumur hidup.²

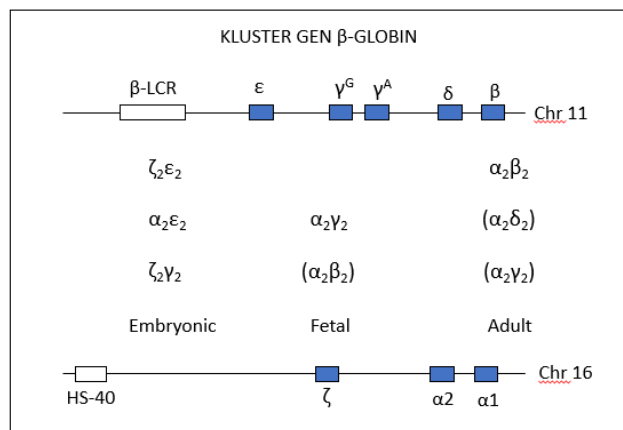
Thalassemia ditandai dengan level Hemoglobin (Hb) yang rendah (Anemia). Derajat klinis pasien Thalassemia biasanya dikaitkan dengan usia pertama kali didiagnosis Thalassemia, frekuensi dan banyaknya jumlah transfusi darah yang menyebabkan beberapa gejala klinis muncul dengan kondisi fisik berubah seperti tanda tulang wajah abnormal kulit kekuningan disertai perut membuncit yang disebabkan pembesaran limpa (splenomegaly). Berdasarkan gejala klinis Thalassemia diklasifikasikan menjadi Thalassemia intermedia (TI) dan Thalassemia mayor (TM). Perubahan patofisiologis pada pasien Thalassemia sebagian besar ditentukan oleh jumlah rantai globin yang berlebihan, faktor yang mempengaruhi ketidakseimbangannya antara produksi rantai α atau β globin.² Hemoglobin (Hb) pada individu dewasa (HbA) adalah suatu metaloprotein yang dibentuk dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai β - globin ($\alpha_2\beta_2$) serta zat besi (gambar 1). Protein kompleks ini bertugas sebagai komponen pembawa oksigen dari sel darah merah. Jika tubuh tidak cukup memproduksi salah satu rantai globin maka Hb pada sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan tidak dapat membawa oksigen yang cukup.³

Review Article



Gambar 1 Struktur Hemoglobin Adult (HbA: $\alpha_2\beta_2$) terbentuk dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai β -globin⁴

Pada pasien Thalassemia, terjadi ketidakseimbangan produksi kedua rantai globin tersebut diakibatkan mutasi pada salah satu gen pembentuk rantai α -globin (HBA) atau β -globin (HBB) (gambar 2), sehingga menyebabkan adanya rantai globin yang tidak berpasangan dan terjadi penumpukan atau pengendapan rantai globin yang tidak berpasangan dalam prekursor eritroid. Hal ini menyebabkan kematian dini atau eritropoiesis sel darah merah yang tidak efisien.⁵ Sel darah merah pada penyakit ini mudah rusak sehingga memiliki masa hidup yang lebih pendek yaitu kurang dari 100 hari dari pada sel darah normal yang secara umum memiliki masa hidup 120 hari.⁶



Gambar 2 Kluster gen β -globin (atas) dan kluster gen α -globin (bawah).⁸

Keterangan: *Hemoglobin Adult* (HbA) adalah haemoglobin yang mayoritas diproduksi setelah bayi lahir terbentuk dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai β -globin ($\alpha_2\beta_2$) serta *Hemoglobin Adult 2* (HbA2) terdiri dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai δ -globin ($\alpha_2\delta_2$). *Hemoglobin Fetal* (HbF) adalah haemoglobin yang mayoritas diproduksi pada fetus terbentuk dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai γ -globin ($\alpha_2\gamma_2$)

Studi klinis telah menunjukkan bahwa keparahan penyakit Thalassemia berkorelasi positif dengan tingkat ketidakseimbangan antara rantai globin. Pada manusia normal masing-masing mendapatkan satu gen *HBB* yang diwariskan dari kedua orang tua sehingga masing-

Review Article

masing individu memiliki 2 gen *HBB*. Sedangkan pada gen *HBA*, setiap individu memperoleh dua gen *HBA* dari masing-masing orang tua sehingga total setiap individu memiliki 4 gen *HBA*. Sebagian besar β -Thalassemia hasil dari mutasi titik yang melumpuhkan atau sepenuhnya menonaktifkan ekspresi dari gen *HBB* pada kromosom 1.⁷

Kasus yang membedakan antara α -Thalassemia dan β -Thalassemia adalah dari perbedaan titik mutasi pada gen globinnya. Mutasi *homozygous* atau *double heterozygous (compounding heterozygous)* pada gen β -globin (*HBB*) merupakan penyebab β -Thalassemia. Penyakit ini merupakan kelainan bawaan yang paling umum pada manusia dengan hampir 7% dari populasi manusia bertindak sebagai pembawa sifat (*carrier*) yaitu memiliki mutasi *heterozygous* pada gen β -globin (*carrier*). α -Thalassemia disebabkan oleh mutasi *homozygous* atau *double heterozygous* pada gen α -globin (*HBA*). Mutasi pada *HBB* dan *HBA* mungkin melibatkan mutasi substitusi, penghapusan (*delesi*), atau penyisipan (*insersi*) satu atau dua bahkan beberapa nukleotida dalam gen atau daerah *flanking* (sebelum atau sesudah ekson) yang mengakibatkan produksi hemoglobin berkurang atau tidak diproduksi sama sekali sehingga menyebabkan anemia.³

α -Thalassemia mayor umumnya disebabkan oleh delesi seluruh kopi gen *HBA* dari kromosom sehingga menyebabkan terbentuknya abnormal hemoglobin yang mengandung 4 kopi rantai γ -globin (*HBG1/HBG2*) disebut juga sebagai Hemoglobin Barts (Hb Barts). Hemoglobin Barts memiliki kemampuan mengikat oksigen sangat kuat sehingga tidak dapat melepaskan oksigen ke dalam sel dan jaringan. Hal ini menyebabkan suatu kondisi klinis yang disebut hidrops fetalis. Bayi dengan kondisi ini umumnya meninggal di dalam kandungan atau sesaat setelah dilahirkan.¹⁰

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa tidak kurang dari 250 juta jiwa yang tercatat sebagai penyandang β -Thalassemia, kondisi geografis Indonesia terlatak di kawasan yang dilintasi oleh *Thalassemia Belt*, yaitu daerah yang frekuensi kejadian kasus Thalassemia yang tinggi dengan tinjauan dari sisi mortalitas semakin tinggi setiap tahunnya berbanding lurus dengan pertumbuhan penyandang Thalassemia di Indonesia 2-15%,¹¹ serta pada proses perawatan memakan jangka waktu yang panjang atau seumur hidup yang menyebabkan tingginya biaya yang harus dikeluarkan pemerintah setiap tahunnya mencapai ± 400 milyar rupiah termasuk 5 terbesar pendanaan pada BPJS pada data Thalassemia Indonesia 2019 maka penting untuk dilakukan skrining Thalassemia pada populasi sehingga dapat mencegah pernikahan sesama pembawa sifat untuk dapat menekan laju peningkatan kasus terjadinya bayi lahir dengan Thalassemia yang tinggi. Kondisi klinis β -Thalassemia secara fenotipe homozigot atau heterozigot meliputi Thalassemia mayor (TM) dan Thalassemia intermedia (TI). Individu dengan Thalassemia mayor biasanya terdeteksi dalam dua tahun pertama kehidupan. Pada kondisi pasien

Review Article

TM memerlukan transfusi sel darah merah seumur hidup secara berkala untuk bertahan hidup. Meskipun transfusi dapat mencegah kematian dan menurunkan mortalitas, akumulasi besi dari sel darah merah yang ditransfusikan dapat menyebabkan kegagalan organ seperti tulang yang berkembang secara abnormal atau berupa Face Cooley's. Gejala yang muncul pada pasien TI lebih ringan dan tidak perlu transfusi sehingga gejala klinis yang muncul lebih sedikit.¹²

Pemoififikasi genetik (*Genetic Modifier*) HbF adalah variasi genetik dapat berupa polimorfisme atau mutasi pada gen-gen ataupun regio *non-coding* pada genom yang mempengaruhi ekspresi kluster gen β -globin sehingga dapat mengubah luaran fenotipiknya. Pemoififikasi genetik ini umumnya memberikan dampak terhadap meningkatnya ekspresi rantai γ -globin (bagian dari kluster gen β -globin) sehingga menyebabkan meningkatnya kadar hemoglobin fetal (HbF) yang terbentuk dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai γ -globin ($\alpha_2\gamma_2$). Hal ini menyebabkan perbaikan gejala klinis dikarenakan tingginya kadar HbF dapat menggantikan peran *hemoglobin adult* yaitu HbA ($\alpha_2\beta_2$) dan HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) sebagai *oxygen carrier*.¹³

Berdasarkan hal tersebut di atas perlu ditelaah kasus-kasus Thalassemia yang terjadi dan disinkronkan dengan laporan yang muncul di beberapa negara. Tujuan penulisan adalah untuk memperbaharui informasi terkait mutasi dan polimorfisme pada gen-gen yang telah diketahui merupakan pemoififikasi genetik pada kasus β -Thalassemia dalam perkembangannya pada dekade terakhir.

Metode

Metode yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pedoman PRISMA diikuti untuk melakukan dan melaporkan hasil meta-analisis yaitu mengumpulkan dan menganalisis literatur review (*systematic review*) dengan data berupa jurnal-jurnal elektronik yaitu dari pencarian data penelitian dengan mengacu pada sumber database nasional dan internasional, PubMed, Springer Link (yang diakses melalui akses Institusi), dan Google Scholar. Pencarian artikel menggunakan kata kunci yaitu pemoififikasi genetik (*Genetic Modifier*) dan *Thalassemia* atau β -*Thalassemia*, *KLF1*, *BCL11A* dan *HBSIL-MYB* cakupan artikel yang lengkap dalam pembahasan dan topik bersangkutan dengan batasan kata kunci terkait.

Artikel yang didapat dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS: Populasi (pasien yang mengalami penyakit β -Thalassemia), *Intervention* (gen yang berkaitan dengan pemoififikasi genetik), *Comparison* (kadar HbF setiap pasien β -Thalassemia dengan dengan adanya gen yang menjadi *modifier*), *Outcome* (pengurangan gejala klinis pada pasien β -Thalassemia). *Cropping* dilakukan dengan pembatasan kriteria eksklusi yaitu kondisi penyandang β -Thalassemia populasi di berbagai etnis, sedangkan kriteria inklusinya merupakan penyandang

Review Article

β -Thalassemia dengan kondisi terdapat pemodifikasi genetik pada beberapa gen tertentu seperti *KLF1*, *BCL11A* dan *HBSIL-MYB*.

Hasil

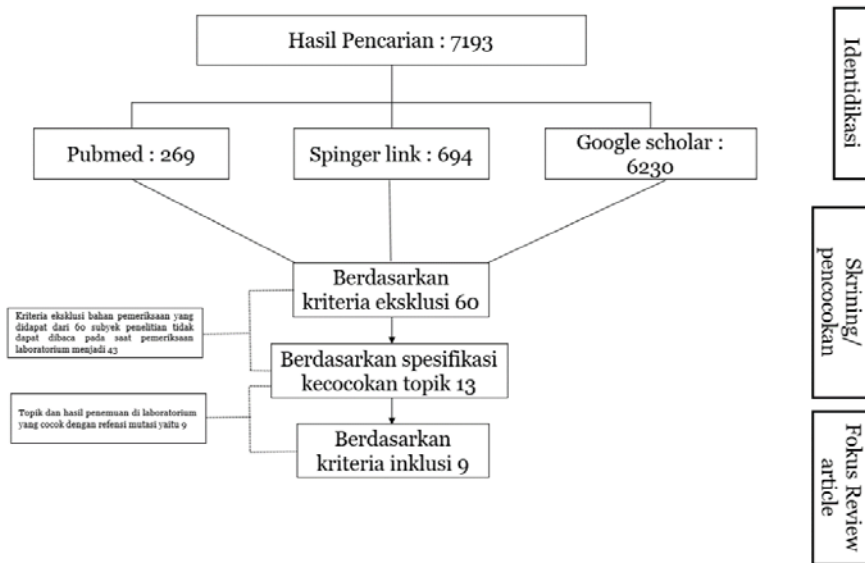
Literatur yang diakses dalam proses penelitian ini diskriminasi berdasarkan kriteria berikut: artikel penelitian diterbitkan dalam rentang waktu 2012–2022; menampilkan artikel yang *full-text* dan dapat diakses secara gratis, artikel berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia. Hasil pencarian tersebut didapatkan Pubmed: 269 Result Google Scholar: 6230 artikel. Berdasarkan kriteria inklusi untuk BBT yaitu, DNA diperoleh dari penyandang β -Thalassemia Mayor yang sudah didiagnosis sesuai menurut kriteria diagnostik, serta pasien merupakan penyandang Thalassemia dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS (berusia $1 \leq 18$ tahun) orangtua/wali telah setuju mengikut sertakan anak setelah diberi penjelasan dan menandatangani formulir *informed consent*. Berdasarkan kriteria eksklusi yaitu, jika kualitas DNA BBT atau yang diisolasi dari darah pasien baru tidak memenuhi standar yaitu saat ratio absorbansi $260/230$ dan $260/280 < 1.5$ atau konsentrasi di bawah 25 ng/ul . Artikel yang terkait dengan kata kunci, enam puluh di antaranya yang menjelaskan secara konsisten mengenai hubungan pemodifikasi genetik pada kasus β -Thalassemia dengan menyortir beberapa artikel dengan bahasan dan cakupan yang sesuai. Artikel yang diselektif kuantitatif atau kualitatif yang memenuhi syarat dan kriteria untuk dilakukan analisis lebih lanjut yaitu sebanyak sembilan referensi. Pengumpulan literatur dilakukan dengan memilih *database* yang diambil dari artikel yang dipublikasikan pada PubMed, Springer Link (yang diakses melalui Institusi), dan Google Scholar digambarkan pada alur gambar 3.

Berdasarkan kriteria eksklusi dari sembilan artikel tersebut membahas mengenai penyandang β -Thalassemia diberbagai wilayah, namun secara umum mayoritas artikel yang banyak membahas pemodifikasi genetik yang termasuk kepada kriteria inklusi, yaitu dengan gen-gen terkait *KLF1*, *BCL11A* dan *HBSIL-MYB* kebanyakan dibahas di wilayah Asia Tenggara seperti Thailand dan China, dan terdapat beberapa bahasan kesamaan kasus pada wilayah India, Mesir dan juga London dengan ciri-ciri kondisi HbF tinggi serta terdapat pemodifikasi genetik pada gen-gen tertentu.

Pada beberapa literatur, peneliti menemukan artikel penelitian dari jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul peneliti yaitu Pemodifikasi Genetik pada kasus β -Thalassemia dengan gen yang sering muncul di beberapa populasi yaitu gen *BCL11A* (*CLL sel B/limfoma 11A*), *KLF1* (*Kruppel Like Factor 1*) dan regio intergenik *HBSIL-MYB*. Banyak yang melaporkan bahwa peralihan Hemoglobin (Hb) dari hemoglobin janin (*Fetal haemoglobin* atau

Review Article

HbF) ke haemoglobin dewasa (*adult haemoglobin* yaitu HbA dan HbA2) dikendalikan oleh aktifitas gen-gen tersebut.¹⁵ Hasil *systematic review*: perbandingan kasus pemodifikasi genetik pada beberapa populasi ditunjukkan pada tabel 1.



Gambar 3 Alur Diagram Prisma

Tabel 1. Hasil Systematic Review Dilaporkan dalam Literatur

Penelitian-penelitian dalam literatur berdasarkan Analisis PICO (Population, Intervention, Compare, Outcome) dengan pedoman PRISMA yg digunakan:

No	Tahun	Pop	Gen	HbF level	Temuan
1	2013	China	<i>KLF1</i>	HbF (1,9-11)	Mutasi <i>KLF1</i> meningkatkan kadar HbF dan ditemukan 2 mutasi <i>KLF1</i> (G176AfsX179 dan (T302AfsX52).
2	2013 ¹⁸	London	<i>KLF1</i> , <i>BCL11A</i> & <i>HBSIL-MYB</i>	HbF (1- 25)	Polimorfisme C→T SNP (rs7482144) pada posisi 158 dari promotor Gγ, yang dikenal sebagai Xmn 1-polimorfisme HBG2, serta polimorfisme intergenik <i>HBSIL-MYB</i> (HMIP) pada kromosom 6q, dan <i>BCL11A</i> pada kromosom 2p, terbukti sebagai pengatur utama variasi ekspresi HbF. <i>BCL11A</i> diidentifikasi pada kromosom 2p16 sebagai lokus lain yang memodifikasi tingkat ekspresi γ-globin. Pada <i>KLF1</i> juga terbukti menjadi aktivator langsung <i>BCL11A</i> dalam sel progenitor eritroid manusia. Sedangkan <i>MYB</i> , yang mengkode faktor transkripsi c-MYB, adalah pengatur utama hematopoiesis dan eritropoiesis. Salah satu dugaan tentang bagaimana <i>MYB</i> memodulasi kadar HbF adalah melalui efeknya pada keseimbangan proliferasi /diferensiasi eritroid.
3	2014 ¹⁹	China (Selatan dan Utara)	<i>KLF1</i>	HbF (1-5)	Mutasi <i>KLF1</i> memperbaiki klinis dan profil hematologic β-Thalassemia. Mutasi yang ditemukan (p. Gly176AlafsX179, p. Ala298Pro, p. Thr334Arg, dan c.91311G>A) dan 3 varian baru (p. His299Asp, p. Cys341Tyr, dan p. Glu5Lys) di Cina selatan.

Review Article

No	Tahun	Pop	Gen	HbF level	Temuan
4	2014 ²⁰	Thailand	<i>BCL11A</i> & <i>HBSIL-MYB</i>	HbF (0≥5)	Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dalam kluster gen β-globin, Gen <i>BCL11A</i> dan <i>HBSIL-MYB</i> dan menentukan hubungannya dengan kadar HbF. Polimorfisme <i>HBSIL-MYB</i> (rs4895441) dan (rs9399137) dan <i>BCL11A</i> (rs4671393).
5	2018 ²²	Thailand	<i>BCL11A</i> & <i>HBSIL-MYB</i>	HbF (5-15)	Mutasi atau polimorfisme pada <i>KLF1</i> , <i>BCL11A</i> dan <i>HBSIL-MYB</i> meningkatkan produksi HbF dan memperbaiki gejala klinis pasien β-Thalassemia dengan peningkatan kadar HbF.
6	2019 ²³	India	<i>KLF1</i> & <i>BCL11A</i>	HbF (1,5-15,5)	Studi ekspresi gen mengungkapkan korelasi terbalik <i>KLF1</i> , <i>BCL11A</i> (berkurang) dengan ekspresi gen γ-globin (meningkat) pada pasien yang memiliki mutasi gen <i>KLF1</i> , sehingga menunjukkan peran gen <i>KLF1</i> dalam mengatur ekspresi gen γ-globin.
7	2019 ²⁴	Thailand	<i>KLF1</i> , <i>BCL11A</i> & <i>HBSIL-MYB</i>	HbF (6-10)	Bahwa pemodifikasi genetik yang diwakili oleh beberapa kandidat gen yang menjelaskan ekspresi fenotif. Sehingga menimbulkan gejala ringan dari semua kasus Thalassemia, khususnya pada Thalassemia intermedia. Analisis DNA lebih lanjut mengidentifikasi rs2297339 (CT), rs4895441 (AG), dan rs9399137 (TC) dari gen <i>HBSIL-MYB</i> dan rs4671393 (GA) dari gen <i>BCL11A</i> dalam hasil penelitian SNP tersebut.
8	2021 ²⁵	India	<i>BCL11A</i> & <i>HBSIL-MYB</i>	HbF (17,4)	Beberapa pemodifikasi genetik telah diidentifikasi mempengaruhi keparahan hemoglobinopati. Peningkatan kadar hemoglobin janin (HbF), secara langsung mengurangi ketidakseimbangan rantai globin. Studi ini memperluas pengetahuan tentang frekuensi pengubah genetik (primer dan sekunder). Dengan hasil studi yang ditemukan polimorfisme pada promotor gen β-globin [- 158 C → T, + 25 G → A], <i>BCL11A</i> rs1427407 G → T, 3 bp <i>HBSIL-MYB</i> rs66650371 dan rs9399137 Polimorfisme T → C berkorelasi dengan HbF yang lebih tinggi.
9	2022	Mesir	<i>BCL11A</i>	HbF (5,6-11,7)	Haplotipe (rs7482144 dan rs11886868) dihubungkan dengan kadar HbF yang lebih tinggi antara pasien β-Thalassemia Mayor. Informasi tersebut dapat memberikan perawatan pasien yang lebih disesuaikan dengan fenotipe yang diharapkan.

Pop: Populasi

Diskusi

β-Thalassemia merupakan suatu penyakit genetik yang rerata diidap sejak lahir hingga akhir hayat karena merupakan penyakit keturunan dengan sifat yang heterogen. β-Thalassemia adalah gangguan yang paling dipahami pada tingkat molekuler. Dengan demikian, protokol terapi berdasarkan basis molekuler β-Thalassemia telah dirancang sebagai contoh pendekatan baru dalam pengobatan penyakit.²¹ β-Thalassemia memiliki variasi genotipe dan spektrum klinis atau disebut keragaman gejala klinis dalam proses prognostik mungkin berbeda dari gejala klinis orang tuanya, yang mungkin terkait dengan penambahan atau pengabungan (polimorfisme) yang

Review Article

muncul dengan kelainan mutasi hereditas beragam lainnya, serta didasari pada diagnosis yang dipersonalisasi untuk keakuratan pengobatan selanjutnya. Oleh karena itu, hasil gejala klinis akan berbeda pada tingkat keparahan setiap individunya.²⁷ Berdasarkan tingkat keparahan penyakit β -Thalassemia dikelompokkan ke dalam β -Thalassemia minor/trait, Thalassemia intermedia (TI) dan Thalassemia mayor (TM). Terapi yang dilakukan saat ini khususnya di tingkat β -Thalassemia Mayor (TM) yaitu dengan transfusi darah yang berkesinambungan serta pemberian kelasi besi untuk membuang kelebihan besi yang disebabkan salah satunya oleh transfusi darah berulang. Para peneliti dari berbagai disiplin ilmu terutama biomolekuler dan medis telah mencoba menelaah apakah terdapat cara untuk mencegah terjadinya komplikasi serta karakterisasi memprediksi prognosis lebih dini agar dapat menentukan perawatan atau tindakan untuk dapat memperbaiki gejala klinis pada para penyandang β -Thalassemia.²⁸

Level ekspresi hemoglobin Fetal (HbF) adalah salah satu modulator utama dari keragaman gambaran klinis (tingkat keparahan) pasien β -Thalassemia. Meskipun mekanisme yang mendasari proses terjadinya penyakit Thalassemia telah dipelajari secara ekstensif, pemahaman kita tentang faktor risiko yang mengatur heterogenitas klinis masih terbatas, dan hanya beberapa pemodifikasi genetik HbF yang telah berhasil diungkap.¹⁴

Dekade terakhir ini banyak penelitian yang mengacu kearah genetik untuk mengidentifikasi pemodifikasi genetik β -Thalassemia yang berperan pada munculnya gejala klinis yang lebih ringan. Pemodifikasi genetik yang dipersonalisasi untuk menginformasikan prognosis dan memandu terapi telah menjadi pendorong utama yang mendasari studi asosiasi genetik pada berbagai penyakit dan sifat, termasuk persoalan hemoglobinopati pada kasus gejala klinis β -Thalassemia. Variabilitas klinis antar pasien ini telah mendorong para peneliti untuk mengidentifikasi pengubah genetik untuk gangguan ini. Pengubah primer mengacu pada jenis perubahan yang mempengaruhi gen β -globin. Beberapa gen dan juga regio non-coding DNA telah diidentifikasi dan divalidasi sebagai pemodifikasi genetik diantaranya adalah gen *KLF1*, *BCL11A* dan regio intergenik *HBSIL-MYB* seperti pada literatur yang dicantumkan pada Tabel 1.

Pemodifikasi genetik dari setiap artikel yang dibahas berbeda namun *scooping* dalam pembahasan yang dijadikan acuan *literature review* ada tiga jenis gen seperti pada dua artikel yang membahas mengenai *KLF1*, *BCL11A* dan regio intergenik *HSBI-MYB*.²⁴ Gen-gen tersebut berperan dalam fungsional gen *modifier* yang masing-masing dapat berfungsi sebagai gen *inhibitor*, gen *enhancer* dan gen *suppressor*. Oleh karena itu berbagai interaksi pengubah ini dapat mengakibatkan variasi yang cukup besar dalam kadar HbF dan keragaman tingkat keparahan β -Thalassemia. Enam laporan yang membahas mengenai kombinasi kedua gen serta *intergenic*

Review Article

region tersebut di atas gen di antara ketiganya, serta tiga laporan lainnya hanya membahas satu gen saja seperti pada gen *KLF1*.^{16,29,19}

Setiap gen yang telah diketahui memiliki aktivitas sebagai pemodifikasi genetik pada β -Thalassemia ini memiliki fungsi yang berbeda akan tetapi efek terkait satu dengan yang lainnya. Gen *KLF1* diketahui merupakan aktivator untuk *haemoglobin switching* dari hemoglobin fetal (HbF) ke haemoglobin dewasa (HbA) pada bayi setelah lahir. Hal ini menyebabkan *knock down* ataupun fungsi *KLF1* yang terganggu akibat adanya polimorfisme ataupun mutasi menyebabkan ekspresi HbF yang tinggi. Hal ini lah penyebab penyandang β -Thalassemia dengan mutasi atau polimorfisme pada gen *KLF1* serta mutasi berat pada gen *HBB* (misalnya mutasi homozygous IVS1-nt5) memiliki gejala klinis yang lebih ringan daripada mereka yang tidak memiliki polimorfisme atau mutasi pada gen *KLF1*.³⁰

Gen *BCL11A* memiliki fungsi sebagai repressor proses transkripsi pada pembentukan sistem hematopoietic serta pengatur utama dari peralihan perkembangan hemoglobin fetal (HbF) ke hemoglobin dewasa (HbA). Gen *BCL11A* berperan dalam hal *silencing* untuk menekan gen yang mengkode HbF dan mengatur perpindahan hemoglobin. Pada saat fungsi *BCL11A* menurun yang disebabkan oleh polimorfisme dan mutasi menyebabkan ekspresi HbF meningkat. Polimorfisme atau mutasi yang terjadi pada *BCL11A* disertai dengan adanya beberapa mutasi lain pada gen β -globin menjadi meringankan gejala klinis pada pasien Thalassemia dibandingkan dengan pasien Thalassemia yang tidak memiliki polimorfisme atau mutasi pada gen *BCL11A* dikarenakan peningkatan kadar HbF yang menunjang risiko pengurangan gejala klinis.³¹

Polimorfisme atau mutasi yang terjadi pada beberapa gen pemodifikasi genetik (*KLF1*, *BCL11A* dan *HS1L-MYB*)^{32,33,15} berefek signifikan pada ekspresi peningkatan kadar HbF.³⁴ Pernyataan tersebut didukung oleh beberapa referensi artikel yang menjelaskan dari berbagai jenis etnis yang menunjukkan adanya pemodifikasi genetik disertai adanya mutasi lain pada lokus globin. Perubahan profil globin pada ekspresi globin *switching* menjadi menguntungkan untuk beberapa penyandang β -Thalassemia karena dapat meringankan gejala klinis yang dialami serta dapat memberikan prespektif pengobatan yang berbeda dengan penatalaksanaan pada saat terapinya.³⁵ Dengan adanya celah dalam proses prognosis dan perbaikan tersebut di masa yang akan datang diharapkan bisa memprediksi dengan tepat kasus dan penatalaksanaan terapi β -Thalassemia. Peran *genetic modifier* (pemodifikasi genetik) ini, menjadi poin penting dari studi ini bahwa peningkatan kadar HbF dapat meringankan gejala klinis dari pasien β -Thalassemia mayor. Berdasarkan informasi tersebut, maka salah satu cara untuk meringankan gejala klinis pasien β -Thalassemia mayor adalah dengan memanipulasi ekspresi HbF (dalam hal ini

Review Article

meningkatkan ekspresi HbF). Salah satu cara modifikasi secara molekular untuk meningkatkan kadar HbF dapat dilakukan dengan menggunakan miRNA atau anti-miRNA.

Dalam ulasan beberapa artikel ini terdapat potensi yang luar biasa dalam pengembangan pemodifikasi genetik yang perlu ditinjau fokus pada kasus setiap varisi mutasi genetiknya agar dapat teridentifikasi dengan baik dari mulai tingkat genotip hingga keberagaman fenotip yang muncul sehingga informasi ini dapat dijadikan acuan penjelasan diagnosis yang tepat dan klasifikasi keparahan untuk penyakit β -Thalassemia juga menjadi semakin penting dalam memberikan penatalaksanaan β -Thalassemia yang lebih baik secara personal dan detail sehingga memberikan peluang solusi efektif sebagai acuan perawatan yang paling tepat.^{11,36}

Simpulan

Berdasarkan data yang dikumpulkan pengubah genetik pada kasus β -Thalassemia menunjukkan beberapa pembaruan, dan laporan penelitian dari sembilan artikel dalam pembahasan yang sama telah dibahas tentang gen *KLF1*, *BCL11A*, dan *HSILMYB* dengan begitu di masa yang akan datang gen-gen tersebut dapat dijadikan sebagai target perawatan metode modifikasi ekspresi gen sebagai pemanipulasi pengaturan level ekspresi HbF.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Bioteknologi dan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran serta kepada pembimbing yang telah memberikan membiayai penelitian *review* ini melalui skema pembiayaan penelitian mandiri.

Daftar Pustaka

1. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692–703.
2. Munkongdee T, Tongsimma S, Ngamphiw C, Wangkumhang P, Peerapittayamongkol C, Hashim HB, et al. Predictive SNPs for β 0-thalassemia/HbE disease severity. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–7.
3. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci*. 2020;7:1–12.
4. Qadah T, Jamal MS. Computational analysis of protein structure changes as a result of nondeletion insertion mutations in human α -globin gene suggests possible cause of α -thalassemia. *Biomed Res Int*. 2019;29:1–8.
5. Mettananda S, Higgs DR. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am [Internet]*. 2018;32(2):177–91.
6. Chen D, Zuo Y, Zhang X, Ye Y, Bao X, Huang H, et al. A Genetic Variant Ameliorates β -Thalassemia Severity by Epigenetic-Mediated Elevation of Human Fetal Hemoglobin Expression. *Am J Hum Genet [Internet]*. 2017;101(1):130–8..
7. Rogers S, Lew VL. PIEZO1 and the mechanism of the long circulatory longevity of human red blood cells. *PLoS Comput Biol [Internet]*. 2021;17(3):1–22.
8. Sabath DE, Bender MA, Sankaran VG, Vamos E, Kentsis A, Yi HS, et al. Characterization of Deletions of the HBA and HBB Loci by Array Comparative Genomic Hybridization. *J Mol Diagnostics [Internet]*. 2016;18(1):92–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.07.011>.
9. Mettananda S. Ameliorating β -thalassaemia by manipulating expression of the α -globin gene Doluweera Sachith

Review Article

- Gopeetha Mettananda Weatherall Institute of Molecular Medicine. 2015;125(24) 3694-3701. 10.1182/blood-2015-03-633594.
10. Muktiarti D, Wahidiyat PA, Nainggolan IM, Setianingsih I. Thalassemia Alfa Mayor dengan Mutasi Non-Delesi Heterozigot Ganda. *Sari Pediatr.* 2016;8(3):244.
 11. Hernanda PY, Tursilowati L, Arkesteijn SGJ, Ugrasena IDG, Larasati MCS, Soeatmadji SM, et al. Towards a prevention program for β -thalassemia. the molecular spectrum in East Java, Indonesia. *Hemoglobin.* 2012;36(1):1–6.
 12. Giardine BM, Joly P, Pissard S, Wajcman H, K. Chui DH, Hardison RC, et al. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res.* 2020;1–5.
 13. Thein SL. Genetic basis and genetic modifiers of β -thalassemia and sickle cell disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017. (1013) 27–57. 10.1007/978-1-4939-7299-9_2.
 14. Zakaria NA, Islam MA, Abdullah WZ, Bahar R, Yusoff AAM, Wahab RA, et al. Epigenetic insights and potential modifiers as therapeutic targets in β -thalassemia. *Biomolecules.* 2021;11(5)755. 10.3390/biom11050755
 15. Thein SL. Genetic association studies in β -hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. Hemoglobinopathies : Fresh Ideas For Management.*2013;354–361.10.1182/asheducation-2013.1.354.
 16. Liu D, Zhang X, Yu L, Cai R, Ma X, Zheng C, et al. Erythroid Kruppel-like factor mutations are relatively more common in a thalassemia endemic region and ameliorate the clinical and hematological severity of beta-thalassemia. *Blood.* 2014;124(5):803–12.
 17. Pakdee N, Yamsri S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Pissard S, Fucharoen S. Variability of hemoglobin F expression in hemoglobin EE disease: Hematological and molecular analysis. *Blood Cells, Mol Dis [Internet].* 2014;53(1–2):11–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.02.005>.
 18. Prasing W, Mekki C, Traisathit P, Pissard S, Pomprasert S. Genotyping of BCL11A and HBS1L-MYB single nucleotide polymorphisms in β -thalassemia/HbE and homozygous HbE subjects with low and high levels of HbF. *Walailak J Sci Technol.* 2018;15(9):627–36.
 19. Hariharan P, Colah R, Ghosh K, Nadkarni A. Differential role of Kruppel like factor 1 (KLF1) gene in red blood cell disorders. *Genomics [Internet].* 2019;111(6):1771–6.
 20. Phanrahan P, Yamsri S, Teawtrakul N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Molecular analysis of non-transfusion dependent thalassemia associated with hemoglobin E- β -Thalassemia disease without α -thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):3–9.
 21. Hariharan P, Gorivale M, Sawant P, Mehta P, Nadkarni A. Significance of genetic modifiers of hemoglobinopathies leading towards precision medicine. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00169>.
 22. Pavlovic S, Ugrin M, Stojiljkovic M. Novel Therapy Approaches in β -Thalassemia Syndromes — A Role of Genetic Modifiers. *Inherit Hemoglobin Disord.* 2015; (8):1-24.
 23. Baruah A, Baruah MK. Phenotypic Diversity and Clinico-Hematological Profile of Hb E-Beta Thalassemic Children. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(1):117–22.
 24. Rujito L, Basalamah M, Siswandari W, Setyono J, Wulandari G, Mulatsih S, et al. Modifying effect of XmnI, BCL11A, and HBS1L-MYB on clinical appearances: A study on β -thalassemia and hemoglobin E/ β -thalassemia patients in Indonesia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(2):55–63.
 25. Sripichai O, Fucharoen S. Fetal hemoglobin regulation in β -thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(12):1129–37.
 26. Wang T, Yi He, Jian-Ying Zhou, et al. Short communication klfl gene mutations in chinese adults with increased fetal hemoglobin. *Hemoglobin Research.* 2013;37(5):501–506. 10.3109/03630269.2013.805304.
 27. Srivorakun H, Thawinan W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Thalassemia and erythroid transcription factor KLF1 mutations associated with borderline hemoglobin A2 in the Thai population. *Arch Med Sci.* 2022;18(1):112–20.
 28. Basak A, Munschauer M, Lareau CA, Kara E, Ulirsch JC, Hartigan CR, et al. HHS Public Access. 2020;52(2):138–45.
 29. Azman NF, Abdullah WZ, Hanafi S, Diana R, Bahar R, Johan MF, et al. Genetic polymorphisms of HbE/beta thalassemia related to clinical presentation: implications for clinical diversity. *Ann Hematol.* 2020;99(4):729–35.
 30. Yu LH, Liu D, Cai R, Shang X, Zhang XH, Ma XX, et al. Changes in hematological parameters in α -thalassemia individuals co-inherited with erythroid Kruppel-like factor mutations. *Clin Genet.* 2015;88(1):56–61.
 31. Hariharan P, Gorivale M, Colah R, Ghosh K, Nadkarni A. Does the Novel KLF1 Gene Mutation Lead to a Delay in Fetal Hemoglobin Switch? *Ann Hum Genet.* 2017;81(3):125–8.
 32. Iarovaia O V., Kovina AP, Petrova N V., Razin S V., Ioudinkova ES, Vassetzky YS, et al. Genetic and Epigenetic Mechanisms of β -Globin Gene Switching. *Biochem.* 2018;83(4):381–92.
 33. Davis R, Gurumurthy A, Hossain MA, Gunn EM, Bungert J. Engineering Globin Gene Expression. *Mol Ther - Methods Clin Dev.* 2019;12:102–10.