

Potensi Terapi Genetik Berbasis Vektor Adenovirus untuk Akromatopsia

Farianti Wiranda^{1*},
Grace Marta
Tanjung¹,
Yudha Pandapotan¹,
Santi Anugrahsari²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Mata, RSUD Koja, Jakarta Utara, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Achromatopsia atau yang dikenal dengan buta warna adalah kurangnya kemampuan untuk membedakan warna-warna tertentu. Hal ini merupakan ketidakmampuan sel-sel kerucut mata untuk menangkap suatu spektrum warna tertentu akibat faktor genetik dan penyakit tertentu. Kelainan pada struktur anatomi mata yang terletak pada retina dan diturunkan secara resesif. Mutasi menyebabkan hilangnya fungsional dan degenerasi progresif lambat dari fotoreseptor sel kerucut. Terapi pada buta warna saat ini hanya terbatas pada konseling genetik, kacamata, atau lensa kontak berwarna. Metode terapi genetik saat ini sedang dikembangkan dengan menargetkan organ retina dengan menggunakan vektor rekombinan adenovirus. Hasil penelitian yang dilakukan pada hewan uji ditemukan adanya perbaikan fungsi pada sel kerucut sehingga terapi gen merupakan modalitas yang cukup menjanjikan di masa mendatang.

Kata kunci: akromatopsia, terapi gen, vektor AAV

The Potential of Adeno-associated virus Vector Gene Therapy for Achromatopsia

*Corresponding Author :
Farianti Wiranda

Corresponding Email :
farianti.2018fk089@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : April 4th, 2023

Revision date: April 17th, 2023

Accepted date : August 1st, 2023

Publish date : August 14th, 2023

Copyright (c) 2023 Farianti Wiranda, Grace Marta Tanjung, Yudha Pandapotan, Santi Anugrahsari



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Achromatopsia, also known as color blindness, is the inability to distinguish certain colors. Where this is the inability of the eye cone cells to capture a certain color spectrum due to genetic factors and certain diseases. Abnormalities in the anatomical structure of the eye located on the retina and inherited recessively. These mutations lead to functional loss and slowly progressive degeneration of the cone photoreceptors. Treatment for color blindness is currently limited to genetic counseling, glasses or colored contact lenses. Genetic therapy methods are currently being developed targeting the retinal organs using recombinant adenovirus vectors. The results of research conducted on animals found an improvement in the function of cone cells so that gene therapy is a promising modality in the future.

Keywords: achromatopsia, gen therapy, AAV vectors

How to Cite

wiranda, farianti, Tanjung, G. M. ., Pandapotan, Y., & Anugrahsari, S. The Potential of Adeno-associated virus Vector Gene Therapy for Achromatopsia
Jurnal MedScientiae. 2023;2(2) : xxx DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v2i2.2828> Link :
<http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2828>

Pendahuluan

Terdapat banyak jenis kelainan mata di dunia, salah satunya adalah *achromatopsia* atau buta warna, yaitu kelainan pada struktur anatomi mata yang terletak pada retina dan diturunkan secara resesif. Mutasi menyebabkan hilangnya fungsional dan degenerasi progresif lambat dari fotoreseptor sel kerucut. Saluran *cone cyclic nucleotide-gated* (CNG) merupakan komponen penting dari proses fototransduksi dalam fotoreseptor sel kerucut, yang memungkinkan penglihatan siang hari, resolusi spasial dan temporal yang tinggi, diskriminasi warna, dan fiksasi stabil. Pada penderita *achromatopsia*, ketiga fungsi dari sel kerucut di retina terganggu. Studi sebelumnya, menemukan perubahan struktural dan lesi foveal yang muncul seiring bertambahnya usia dan konsisten dengan degenerasi progresif lambat dan hilangnya sel fotoreseptor kerucut pada pasien dengan akromatopsia.³ Hilangnya fungsi fotoreseptor sel kerucut bermanifestasi sejak lahir atau awal masa kanak-kanak dan mengakibatkan penurunan ketajaman visual, kurangnya diskriminasi warna, intoleransi abnormal terhadap cahaya (fotofobia) dan gerakan mata yang cepat tanpa disengaja (*nystagmus*).¹

Pada 90% kasus mutasi terjadi di gen *CNGA3* atau *CNGB3* yang merupakan gen yang mengkode subunit alfa dan beta dari saluran *cone cyclic nucleotide-gated* (CNG). Pada ¼ kasus yang terjadi di Amerika dan Eropa terjadi mutasi di *CNGA3* subunit alfa sedangkan pada 50% kasus terjadi mutasi pada gen *CNGB3*.^{2,3} Hingga saat ini, belum ada terapi untuk mengatasi akromatopsia dan prosedur yang menghasilkan perbaikan kebutaan siang hari maupun fungsi penglihatan. Namun, berbagai macam penelitian terapi telah dilakukan dalam tahap pre-klinis dan menunjukkan potensi di masa mendatang dalam perkembangan manajemen dari akromatopsia.^{1,2}

Terapi pada buta warna saat ini hanya terbatas pada konseling genetik, kacamata, atau lensa kontak berwarna. Adanya model hewan dan vektor *recombinant adeno-associated virus* (rAAV) sebagai vektor transfer gen retina memungkinkan pengembangan praklinis terapi baru untuk buta warna total.¹ Beberapa penelitian telah melakukan uji coba pada hewan dan beberapa telah beralih ke fase translasi dan saat ini sedang diuji dalam tahap klinis fase I/II. Tulisan yang dibuat merupakan rangkuman temuan-temuan terapi genetik yang dilakukan sebagai potensi terapi masa depan untuk

kelainan buta warna total.

Metodologi

Metode penelitian berupa kajian kepustakaan. Pencarian literatur menggunakan *database online* ilmiah yang mendukung pemberian data seputar topik yang diangkat sesuai judul, di *PubMed* dengan kata kunci yaitu “*Therapy*” AND “*Gen*” AND “*Achromatopsia*”. Pengambilan literatur dilakukan dari tahun 2012-2022, dan dilakukan dengan melihat judul dan abstrak artikel. Penelitian dilakukan pada manusia dan hewan yang tersedia dalam bentuk *full text* beserta literatur yang diambil dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, didapatkan 178 hasil penelusuran yang diperoleh dari *PubMed*. Literatur yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis kesesuaian topik, metode penelitian, dan subjek penelitian.

Etiologi

Buta warna dapat bersifat bawaan atau dapat disebabkan karena penyakit tertentu. Buta warna bawaan lahir kebanyakan tidak dapat disembuhkan dan bersifat menetap seumur hidup. Gangguan penglihatan biru dan kuning umum terjadi pada retinitis sentral dan degenerasi makula sentral, sedangkan kelainan warna merah dan hijau terjadi pada penyakit saraf optik. Buta warna biasanya lebih banyak menyerang laki-laki dibanding perempuan, yaitu dengan rasio 20:1. Hal ini disebabkan oleh karena pada perempuan setidaknya satu dari dua kromosom X hampir selalu mengandung gen normal untuk setiap jenis sel kerucut. Sedangkan pada laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, sehingga kromosom yang hilang dapat menyebabkan terjadinya buta warna.

Buta warna bawaan adalah kelainan genetik terkait mutasi kromosom (kromosom seks), seorang wanita memiliki kromosom XX yang masing-masing menerima satu dari ayah dan satu dari ibu. Pada penglihatan warna yang normal hanya terdapat satu gen yang diperlukan. Laki-laki memiliki kromosom XY, dimana kromosom X dari ibu dan kromosom Y dari ayah, ketika gen X tidak memiliki gen fotopigmen maka terjadilah buta warna.⁴ Pada penderita *achromatopsia* (ACHM) terjadi mutasi pada sel kerucut yang memengaruhi sensitivitas spektral dan fotoreseptor. Saat ini ada 6 mutasi gen yang berkaitan dengan insidensi ACHM yaitu *CNGA3*, *CNGB3*, *ATF6*, *GNAT2*, *PDE6C* dan *PDE6H*. Prevalensinya

90% kasus terjadi pada gen *CNGA3* dan *CNGB3* yang mengkode subunit alfa dan beta dari saluran *heterotetrameric cyclic nucleotide-gated* (CNG).¹

Prevalensi

Secara umum angka kejadian buta warna lebih tinggi pada laki-laki di beberapa negara. Pada ras Kaukasia Eropa, sekitar 8% penduduk menderita buta warna, sekitar 4% pada ras Cina, dan sekitar 6,5% pada ras Jepang.⁶ Di Indonesia sendiri angka kejadian buta warna adalah 0,7%; dimana Sumatera Selatan merupakan satu dari enam Provinsi dengan prevalensi buta warna melebihi prevalensi nasional sebesar 12,8%.⁷ Buta warna merah-hijau adalah yang paling banyak ditemui terutama pada laki-laki yang mewarisi karakter yang terkait kromosom X. Pada masyarakat di Eropa Utara, 1 dari 12 laki-laki dan 1 dari 200 perempuan mengalami defisit penglihatan warna. Gangguan penglihatan warna lainnya seperti defisit biru kuning jarang terjadi. Pada tahun 2018, WHO menginformasikan secara global lebih dari 1,3 miliar orang di seluruh dunia menderita satu jenis gangguan penglihatan.⁸ Penyebab gangguan penglihatan yang paling sering menurut WHO adalah kelainan refraksi, katarak, retinopati diabetik, *glaucoma*, *corneal opacity* dan *trachoma*. Tiga dari keadaan tersebut merupakan penyebab potensial dari buta warna.⁸

Patofisiologi Akromatopsia

Achromatopsia atau yang dikenal dengan buta warna merupakan ketidakmampuan untuk membedakan warna-warna tertentu. Hal ini merupakan ketidakmampuan sel-sel kerucut mata untuk menangkap suatu spektrum warna tertentu akibat faktor genetik dan penyakit tertentu. Kelainan ini sering juga disebut *sex linked*, dimana buta warna diakibatkan oleh mutasi pada kromosom X.⁹ Perbedaannya adalah jika terdapat banyak mutasi atau lebih dari 19 yang berbeda pada kromosom akan mengakibatkan *achromatopsia*. Penyakit tertentu juga dapat membuat seseorang mengalami buta warna seperti distrofi kerucut, diabetes mellitus dan amaurosis Leber's kongenital.¹⁰ Hukum Kollner juga mengatakan terjadinya defek pada penglihatan warna merah dan hijau disebabkan oleh lesi saraf optik atau jalur penglihatan, sedangkan defek penglihatan biru kuning disebabkan oleh kelainan pada epitel sensorik retina maupun permasalahan

lapis kerucut dan batang retina.¹¹ Buta warna bawaan atau diakibatkan oleh faktor genetik dibedakan menjadi buta warna total dan buta warna parsial. Buta warna total sangat jarang terjadi dan kemungkinan disebabkan oleh defek sentral. Pada kondisi ini, semua warna tampak abu-abu dengan kecerahan. Umumnya penyakit ini diderita oleh laki-laki dan perempuan yang menjadi pembawa/resesif (*carrier*).¹² Ada tiga klasifikasi gangguan penglihatan warna, seperti yang diuraikan di bawah ini.

1. Trikromat adalah suatu keadaan dimana terjadinya gangguan penglihatan pada warna yang bisa terjadi akibat faktor keturunan atau kerusakan pada mata setelah dewasa. Gangguan penglihatan pada warna dikarenakan seseorang hanya mempunyai tiga pigmen kerucut, yang berfungsi untuk mengatur penglihatan, serta terjadi kerusakan mekanisme sensitivitas terhadap salah satu dari tiga sel reseptor warna.
 - a. Protanomali (lemah merah) adalah ketika sel kerucut yang tidak mampu bekerja dengan baik, dimana penderita akan kesulitan untuk mengenali warna terutama pada warna merah. Hal ini bisa terjadi karena sel kerucut warna merah tidak berfungsi dengan baik, sehingga penderita kurang sensitif atau kesulitan mengenali warna merah dan perpaduannya. Artinya seseorang yang mengalami kondisi protanomali tidak akan bisa membedakan warna dan melihat campuran warna yang biasanya dapat dilihat oleh mata seseorang dalam keadaan normal. Penderita juga akan mengalami gangguan penglihatan seperti buram terhadap warna spektrum merah. Hal ini bisa mengakibatkan penderita salah dalam membedakan warna merah dan hitam.
 - b. Deuteranomali (lemah hijau) adalah suatu keadaan ketidakmampuan mata untuk mengenali warna hijau, merah, kuning dan orange dan akan terlihat serupa terutama pada keadaan minimnya cahaya. Hal Disebabkan karena ada kerusakan pada sel kerucut hijau. Sel kerucut warna hijau tidak berfungsi dengan baik, sehingga penderita akan kurang sensitif atau kesulitan dalam mengenali warna

hijau dan perpaduannya. Penderita juga tidak mampu untuk melihat perbedaan kecil seperti warna merah, orange, kuning dan hijau.

- c. Tritanomali (lemah biru), hal ini diakibatkan karena terjadi abnormal pada fungsi sel kerucut berwarna biru, sehingga penderita mengalami kesulitan untuk melihat warna biru yang terlihat lebih hijau. Hal ini disebabkan karena sel kerucut warna biru tidak berfungsi dengan baik, sehingga penderita kurang sensitif atau kesulitan mengenali warna biru dan perpaduannya. Pigmen biru akan bergeser ke area hijau dari spektrum warna.¹³
2. Dikromat adalah gejala atau gangguan yang mempunyai dua pigmen kerucut, yang mana penderita akan kesulitan untuk membedakan warna tertentu.
 - a. Deutanopia adalah kondisi kekurangan pigmen warna hijau sehingga penderita akan sulit membedakan warna merah dan warna hijau, dikarenakan terjadi kerusakan mekanisme *viable red-green opponent*.
 - b. Protanopia adalah kerusakan sel kerucut L yang akan menyebabkan retina tidak peka terhadap warna merah, sehingga penderita tidak mampu untuk membedakan warna dalam spektrum merah, kuning, dan hijau, yang disebabkan karena tidak berjalannya mekanisme *red-green opponent*.
 - c. Tritanopia adalah gangguan penglihatan, dimana penderita kesulitan atau tidak dapat mengenal warna biru. Hal ini terjadi karena mutasi pada gangguan pigmen sel kerucut S. Penderita akan melihat warna biru tampak seperti kehijauan dan kekuningan dan jingga tampak seperti merah muda⁹.
 3. Monokromit atau disebut juga buta warna total, hanya terdapat satu pigmen sel kerucut. Pada keadaan ini penderita akan sering mengeluhkan fotofobia, kemudian penurunan penglihatan dan ketidakmampuan untuk membedakan warna merah dan hijau.
 - a. Monokromatisme rod (batang) merupakan ketidaknormalan kedua mata dan akan menurunkan

penglihatan pada mata, fotofobia dan bisa mengakibatkan kelainan sentral. Selain itu, penderita juga mengalami gangguan penglihatan pada warna tertentu. Hasil pemeriksaan menyatakan kelainan pada *macula* dan kelainan pada pigmen mata.

- b. Monokromatisme *cone* (kerucut) merupakan kelainan pada mata yang di sebabkan oleh rusaknya sel kerucut yang berkaitan dengan kromosom X resesif. Hal ini disebabkan karena terjadinya mutasi gen menjadi kerucut merah dan hijau.¹²

Diagnosis Akromatopsia / Buta warna

Buta warna seringkali menjadi salah satu penyebab seseorang kesulitan dalam melakukan aktivitas atau pekerjaan, seperti dokter, polisi, pilot tantara dan pekerjaan – pekerjaan yang membutuhkan kemampuan mengidentifikasi warna. Diagnosis buta warna dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan buta warna.

Pemeriksaan buta warna dapat dilakukan dengan beberapa uji.

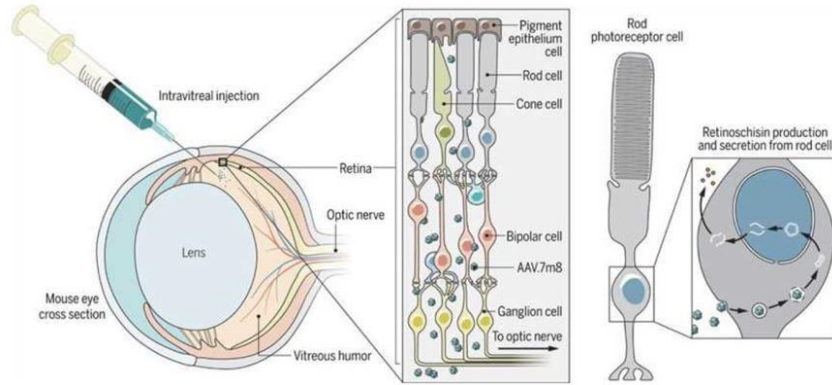
1. Uji Anomaloskop. Uji Anomaloskop adalah evaluasi defek penglihatan kuantitatif yang dapat digunakan dengan alat Nagel Anomaloskop yang terdiri dari *test plate* pada bagian dasar, terdapat warna kuning dan dapat disesuaikan kontrasnya, yaitu dengan mencampur warna merah serta warna hijau. Penderita yang mengalami gangguan penglihatan atau buta warna hijau akan menggunakan banyak warna hijau dan begitu juga pada penderita yang mengalami buta warna merah. Pada pemeriksaan, penderita akan berupaya menyesuaikan bagian atas sampai berwarna kuning dengan memadukan warna merah dan warna hijau.¹⁴
2. Uji *Farnsworth Munsell 100 hue*. Uji *Farnsworth Munsell (FM)* merupakan uji untuk menilai kemampuan penderita dan membedakan sebuah metode untuk melihat dalam menyusun kecerahan warna. Uji ini dapat membedakan tipe defisiensi penglihatan warna dan mengevaluasi tingkat keparahan diskriminasi warna. Uji FM memberikan kode pada setiap warna berdasarkan tiga karakteristik

yaitu *hue*, *value*, dan *chrome*. *Hue* mengacu pada warna panjang gelombang dominan, *value* mengacu pada cahaya relatif, dan *chrome* mengacu pada saturasi warna, defek penglihatan biru-kuning.¹⁵

3. Uji Ishihara. Uji Ishihara adalah salah satu pemeriksaan yang bertujuan untuk menentukan buta warna. Telah digunakan sebagai pemeriksaan yang utama dalam menentukan pemeriksaan buta warna. Pemeriksaan terdiri dari plat atau lembaran warna titik-titik yang sudah dibentuk dengan berbagai macam. Pada penderita buta warna akan sangat sulit menentukan bentuk warna, tidak seperti penglihatan orang normal.¹⁶
4. Uji Holmgreen. Test Holmgreen merupakan pemeriksaan dimana pasien atau penderita diminta untuk menemukan warna yang sudah ditentukan oleh pemeriksa, dengan menggunakan lebih dari 300 kertas warna-warni. Pemeriksaan ini telah ditemukan sejak tahun 1877.¹³

Terapi Gen Akromatopsia Dimediasi Vektor AAV

Adeno-associated Virus (AAV) adalah virus DNA untai tunggal yang berasal dari genus *Dependovirus*. Untuk melakukan replikasi, virus AAV tidak dapat melakukannya sendiri dan memerlukan *virus helper* seperti *Adenovirus* dan *Herpesvirus*. Saat ini, virus AAV banyak dikembangkan dalam terapi gen dengan alasan kemampuannya menginfeksi sel yang membelah dan tidak membelah seperti sel postmitotic. rAAV memungkinkan ekspresi transgen jangka panjang, bahkan tanpa adanya integrasi genom karena sebagian besar bertahan sebagai episom. Salah satunya elemen *cis* yang diperlukan untuk vektor rAAV adalah *Inverted Terminal Repeat* (ITR) yang mengapit kaset ekspresi, sehingga rAAV tidak mengekspresikan protein virus apapun yang memicu reaksi imun. Serotipe AAV liar, serotipe-serotipe lainnya, dan sejumlah besar varian AAV yang dikembangkan menampilkan tropisme jaringan yang luas, namun khusus.²⁴ Pada terapi akromatopsia dilakukan dengan menggunakan kapsid protein dari AAV yang ditargetkan pada sel yang spesifik. Ada juga cara lain yang dikembangkan dengan *cell type-specific promoters* untuk mengirim gen dengan aman dan lebih efisien ke sel kerucut.²⁵



Gambar 1. Terapi untuk kelainan sel-sel retina²⁵

Hasil dan Pembahasan

Tabel. Ekstraksi Kepustakaan

Penulis	Judul	Metode	Gen	Subjek	Hasil
Michalakakis <i>et al.</i> (2022) ¹	<i>Achromatopsia: Genetics and gene therapy</i>	Suplementasi gen dengan injeksi subretinal vektor rAAV	<i>CNGA3</i> <i>CNGB3</i> <i>GNAT2</i>	Tikus	Pada tikus dengan model <i>CNGA3</i> - terdapat perbaikan morfologi retina, menunda apoptosis sel kerucut dan mengurangi reaksi inflamasi pada retina
Farahbakhsh <i>et al.</i> (2022) ¹⁸	<i>Ademonstration of cone function plasticity after gene therapy in achromatopsia</i>	Terapi gen subretinal	<i>CNGA3</i> <i>CNGB3</i>	4 anak (10-15 tahun)	Pada 2 pasien terjadi peningkatan psikofisik fungsi visual sel kerucut
Mühlfriedel <i>et al.</i> (2017) ¹⁹	<i>AAV mediated gene supplementation therapy in achromatopsia type 2 preclinical data on therapeutic time window and long term effects</i>	Injeksi subretinal	<i>CNGA3</i>	Tikus	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi gen <i>CNGA3</i> yang dimediasi AAV efektif dengan serotipe kapsid AAV2/5(Y719F) dan AAV2 /8(Y733F) pada tikus dengan model <i>CNGA3</i> • Berdasarkan hasil penelitian, peneliti dapat menyimpulkan sel kerucut di macula adalah target yang baik untuk terapi gen

Fischer <i>et al.</i> (2020) ²⁰	<i>Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia</i>	Penelitian pada 9 pasien yang dirawat dengan terapi gen AAV dari 2015-2017	<i>CNGA3</i>	9 pasien (8 laki-laki, 1 perempuan)	<ul style="list-style-type: none"> • Pada hasil uji coba 9 pasien menunjukkan keamanan terapi yang sangat baik bahkan pada dosis tertinggi yang diberikan • Pasien 1 tahun setelah pengobatan terjadi peningkatan variabel fungsional, seperti ketajaman visual, sensitivitas kontras, penglihatan warna
Banin <i>et al.</i> (2015) ²¹	<i>Gene augmentation therapy restores retinal function and visual behavior in a sheep Model of CNGA3 achromatopsia</i>	Injeksi subretinal AAV5 Vector	<i>CNGA3</i>	Domba	Penelitian ini difokuskan untuk menentukan apakah terapi gen dapat mengembalikan fungsi sel kerucut dan dari hasil penelitian terjadi peningkatan pada penglihatan fotopik dan adanya perbaikan pada sel kerucut
Komáromy <i>et al.</i> (2013) ²²	<i>Transient photoreceptor deconstruction by CNTF enhances rAAV-mediated cone functional rescue in late stage CNGB3-achromatopsia</i>	Penggabungan terapi gen dengan Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF)	<i>CNGB3</i>	Anjing	<ul style="list-style-type: none"> • Gabungan antara terapi gen dengan <i>CNTF</i> pada <i>CNGB3</i> achromatopsia berhasil untuk mengembalikan fungsi sel kerucut pada anjing usia tua (14-42 tahun) • Penggabungan terapi dapat dilakukan apabila terapi gen standar tidak efektif
Hassall <i>et al.</i> (2017) ²³	<i>Gene therapy for color blindness</i>	Gambaran umum dari berbagai tinjauan pustaka	<i>CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6H, PDE6C</i>	Hewan uji	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi gen merupakan terapi yang menjanjikan dimana terdapat perbaikan fungsi elektrofisiologi sel kerucut pada hewan • Mutasi gen <i>CNGA3</i> & <i>CNGB3</i> yang paling umum mengalami perubahan optimal. Terapi harus dilakukan pada anak usia dibawah 6 tahun. Dengan demikian memungkinkan sel kerucut mengarahkan pengembangan jalur reterofungal

Kesimpulan

Achromatopsia merupakan kelainan pada struktur anatomi mata yang terletak pada retina yang diturunkan secara resesif. Mutasi menyebabkan hilangnya fungsional dan degenerasi progresif lambat dari fotoreseptor sel kerucut. Hilangnya fungsi fotoreseptor sel kerucut bermanifestasi sejak lahir mengakibatkan berbagai keluhan seperti penurunan ketajaman visual, kurangnya diskriminasi warna dan intoleransi abnormal terhadap cahaya, (fotofobia). Pada penderitanya terjadi mutasi pada sel kerucut dengan 6 gen yang bertanggung jawab pada insidensi akromatopsia yaitu *CNGA3*, *CNGB3*, *ATF6*, *GNAT2*, *PDE6C*, dan *PDE6H*. Penelitian terhadap terapi gen berbasis vektor AAV yang ditargetkan pada sel yang spesifik di retina dengan hasil adanya perbaikan penglihatan, serta perbaikan fungsi dari sel kerucut dari hewan uji. Hasil penelitian dari 9 pasien menunjukkan terapi rAAV aman untuk diberikan karena tidak memicu reaksi imun. Dari hasil penelitian tersebut, pendekatan terapi gen diyakini sebagai terapi di masa yang akan datang dan menjanjikan bagi penderita akromatopsia.

Daftar Pustaka

1. Michalakakis S, Gerhardt M, Rudolph G, Priglinger S, Priglinger C. Achromatopsia: Genetics and gene therapy. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(1):51–9.
2. Pang JJ, Deng WT, Dai X, Lei B, Everhart D, Umino Y, *et al.* AAV-mediated cone rescue in a naturally occurring mouse model of *CNGA3*-achromatopsia. *PLoS One.* 2012;7(4):e35250.
3. Fischer MD, Michalakakis S, Wilhelm B, Zobor D, Muehlfriedel R, Kohl S, *et al.* Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):643–51.
4. Shah A, Hussain R, Fareed M, Afzal M. Prevalence of red-green color vision defects among muslim males and females of Manipur, India. *Iran J Public Health.* 2013;42(1):24.
5. Fairchild MD. *Color appearance models.* 2nd ed. USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
6. Birch J. Worldwide prevalence of red-green color deficiency. *Journal of the Optical Society of America A.* 2012;29(3):313–20.
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2008. 118 p.
8. World Health Organization. Blindness and vision impairment. Disitasi pada tanggal 29 Maret 2023. Diunduh dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
9. Ilyas S, Yulianti SR. Ilmu penyakit mata. 5th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2014. 85–89 p.
10. Purwoko M. Prevalensi buta warna pada mahasiswa Universitas Muhammadiyah Palembang. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2018;30(2):159–62.
11. Efrianty FN, Harsiti H, Nurhadiyan MT. Implementasi metode Ishihara pada tes buta warna (*colour deficiency*) di Klinik Amanda-Anyer. *JSII (Jurnal Sistem Informasi).* 2018;5(2):64–9.
12. Yasa NKAT, Putra IWMM, Andari MY. Defek penglihatan warna: Mengenal perbedaan buta warna kongenital dan didapat. *Jurnal Kedokteran Unram.* 2021;11(3):1021–7.
13. Kartika, Kuntjoro K, Yenni, Halim Y. Patofisiologi dan diagnosis buta warna. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2014;41(4):268–71.
14. Kim JW, Chin HS, Jung JW. A comparison of Nagel anomaloscope and farnsworth Munsell 100-hue in congenital color vision deficiency. *Journal of the Korean Ophthalmological Society.* 2020;61(1):101–6.
15. Hasrod N, Rubin A. Defects of colour vision: A review of congenital and acquired colour vision deficiencies. *African Vision and Eye Health.* 2016;75(1):1–6.
16. Pratomo RHS, Nur SM, Rismawanti E, Amaliah NW. Diagnosa buta warna dengan metode Ishihara terhadap siswa SMPN 1 Bungoro Kabupaten Pangkep. *Community Development Journal: Jurnal Pengabdian Masyarakat.* 2021;2(1):43–52.
17. Pavlou M, Schön C, Occelli LM, Rossi A, Meumann N, Boyd RF, *et al.* Novel AAV capsids for intravitreal gene therapy of photoreceptor disorders. *EMBO Mol Med.* 2021;13(4):1–19.
18. Farahbakhsh M, Anderson EJ, Maimon-Mor RO, Rider A, Greenwood JA, Hirji N, *et al.* A demonstration of cone function plasticity after gene therapy in

- achromatopsia. *Brain*. 2022;145(11):3803–15.
19. Mühlfriedel R, Tanimoto N, Schön C, Sothilingam V, Garrido MG, Beck SC, *et al*. AAV-mediated gene supplementation therapy in achromatopsia type 2: Preclinical data on therapeutic time window and long-term effects. *Front Neurosci*. 2017;11:1–11.
 20. Fischer MD, Michalakakis S, Wilhelm B, Zobor D, Muehlfriedel R, Kohl S, *et al*. Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(6):643–51.
 21. Banin E, Gootwine E, Obolensky A, Ezra-Elia R, Ejzenberg A, Zelinger L, *et al*. Gene augmentation therapy restores retinal function and visual behavior in a sheep model of CNGA3 achromatopsia. *Mol Ther*. 2015;23(9):1423–33.
 22. Komáromy AM, Rowlan JS, Corr ATP, Reinstein SL, Boye SL, Cooper AE, *et al*. Transient photoreceptor deconstruction by CNTF enhances rAAV-mediated cone functional rescue in late stage CNGB3-achromatopsia. *Molecular Therapy*. 2013;21(6):1141.
 23. Hassall MM, Barnard AR, MacLaren RE. Gene therapy for color blindness. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2017;90(4):543–51.
 24. Samulski RJ, Muzyczka N. AAV-mediated gene therapy for research and therapeutic purposes. *Annu Rev Virol*. 2014;1(1):427–51.
 25. Dyka FM, Boye SL, Ryals RC, Chiodo VA, Boye SE, Hauswirth WW. Cone specific promoter for use in gene therapy of retinal degenerative diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:695–701.
 26. Scholl HPN, Strauss RW, Singh MS, Dalkara D, Roska B, Picaud S, *et al*. Emerging therapies for inherited retinal degeneration. *Sci Transl Med*. 2016;8(368):1–10.