

## Tinjauan Pustaka

# Integrasi Teknologi CRISPR dalam Pengembangan dan Peningkatan Mutu serta Produksi Obat Herbal

Putu Sri Diantari<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,  
diantarifarmasi44@gmail.com

\* Penulis Korespondensi

**Abstrak**— Integrasi teknologi CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) dalam pengembangan obat herbal berfokus pada modifikasi jalur biosintesis metabolit sekunder, yang memainkan peran penting dalam efektivitas terapeutik tanaman obat. Studi ini bertujuan menganalisis penerapan CRISPR untuk meningkatkan produksi dan kualitas metabolit sekunder melalui modifikasi genetik yang presisi. Metode yang digunakan melibatkan tinjauan literatur terkini mengenai aplikasi CRISPR dalam bioteknologi tanaman, terutama pada penelitian yang membuktikan keberhasilan intervensi genetik dalam meningkatkan konsistensi dan kandungan metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, dan terpenoid. Hasil kajian menunjukkan bahwa CRISPR dapat mengoptimalkan jalur biosintesis metabolit sekunder secara signifikan dengan menargetkan gen spesifik, sehingga menghasilkan tanaman dengan profil metabolit yang lebih stabil dan terkonsentrasi. Teknologi ini juga menawarkan solusi terhadap masalah variabilitas genetik dan sumber daya tanaman yang sering menjadi kendala dalam pengembangan obat herbal. Dengan demikian, kontribusi CRISPR pada tahap awal produksi metabolit sekunder telah terbukti menjadi alat yang potensial dalam meningkatkan mutu obat herbal di bidang penelitian serta pengembangan, yang dapat menjadi pondasi penting dalam inovasi industri obat herbal di masa depan.

**Kata Kunci**— Bioteknologi Tanaman, CRISPR, Obat Herbal, Teknologi Genetik.

## 1. PENDAHULUAN

Pengembangan obat herbal telah menjadi fokus penelitian yang terus berkembang dalam beberapa tahun terakhir, sejalan dengan meningkatnya permintaan terhadap pengobatan berbasis alam yang ramah lingkungan dan berkelanjutan. Metabolit sekunder dalam tanaman obat, seperti alkaloid, flavonoid, dan terpenoid merupakan komponen utama yang berperan krusial dalam efektivitas terapeutik tanaman obat (Azalia dkk., 2023). Namun, salah satu tantangan utama dalam produksi obat herbal adalah variasi kandungan metabolit sekunder yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan, akibatnya dapat mengurangi konsistensi kualitas produksi akhir obat herbal. Oleh karena itu, diperlukan teknologi inovatif yang mampu meningkatkan stabilitas dan kualitas metabolit sekunder secara konsisten (Verma *et al.*, 2023).

Salah satu teknologi yang menawarkan solusi terhadap permasalahan ini adalah CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), sebuah alat bioteknologi yang dapat digunakan untuk melakukan modifikasi genetik secara tepat pada tanaman. Teknologi ini telah terbukti dalam memodifikasi jalur biosintesis metabolit sekunder, dengan meningkatkan konsentrasi serta konsistensi kandungan terapeutik pada berbagai tanaman obat. Selain itu, CRISPR juga dapat mengatasi keterbatasan sumber daya tanaman obat yang sering menjadi hambatan dalam produksi skala besar dengan memperbaiki variabilitas genetik (Martín-Valmaseda *et al.*, 2023). Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji lebih lanjut mengenai

penerapan teknologi CRISPR dalam mengembangkan dan meningkatkan kualitas serta kuantitas metabolit sekunder melalui modifikasi genetik yang presisi.

## 2. METODE

Metode penelitian yang digunakan dalam penulisan ini adalah tinjauan literatur kualitatif dengan menggunakan dua database, yaitu PubMed dan Google Scholar. Subjek penelitian mencakup laporan penelitian dan studi ilmiah yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir, fokus pada efek intervensi genetik CRISPR terhadap biosintesis metabolit. Kriteria inklusi meliputi; artikel nasional dan internasional, artikel yang membahas penggunaan teknologi CRISPR/Cas9 dalam modifikasi genetik tanaman atau mikroorganisme untuk meningkatkan produksi metabolit sekunder, studi eksperimental atau tinjauan sistematis, dan studi yang menyajikan data kuantitatif atau kualitatif tentang efek CRISPR/Cas9 terhadap produksi metabolit sekunder. Kriteria eksklusi mencakup; studi yang tidak menggunakan teknologi CRISPR/Cas9, serta penelitian yang tidak berkaitan dengan biosintesis metabolit. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci seperti, bioteknologi tanaman, CRISPR, obat herbal, dan teknologi genetik. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis lebih lanjut, dengan fokus utama pada bagian abstrak, pendahuluan, pembahasan, dan kesimpulan. Analisis akan membandingkan efektivitas berbagai intervensi CRISPR/Cas9 dalam meningkatkan produksi metabolit sekunder, termasuk pengaruhnya terhadap pengembangan, komposisi, dan kualitas metabolit yang dihasilkan.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil tinjauan literatur diperoleh berdasarkan analisis dari beberapa jurnal yang telah dipilih sesuai dengan tujuan tinjauan pustaka, sebagaimana dirangkum dalam Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Tinjauan Literatur Review

No.	Penulis Tahun Terbit	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Intervensi CRISPR	Hasil Penelitian
1.	Wani <i>et al.</i> , 2021.	Mengidentifikasi strategi efektif dalam meningkatkan produksi artemisinin.	Deskriptif.	Inhibisi ekspresi gen SQS.	Teknologi CRISPR/Cas9 terbukti efektif meningkatkan produksi artemisinin dari <i>Artemisia annua</i> melalui inhibisi gen SQS dan modifikasi aktivitas transkripsi sehingga memungkinkan pengembangan

No.	Penulis Tahun Terbit	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Intervensi CRISPR	Hasil Penelitian
					galur <i>Artemisia annua</i> dengan kandungan artemisinin lebih tinggi.
2.	Choi <i>et al.</i> , 2021.	Memodifikasi biosintesis saponin pada <i>Panax ginseng</i> melalui <i>knockout</i> gen CYP716A53v2 menggunakan sistem CRISPR/Cas9 untuk menghasilkan akar ginseng mutan dengan aktivitas antikanker yang lebih tinggi.	Eksperimental.	<i>Knockout</i> gen CYP716A53v2.	Hasil menunjukkan sistem CRISPR/Cas9 dapat memodifikasi komposisi saponin <i>ginsenoside</i> pada <i>Panax ginseng</i> dengan menghapus <i>ginsenoside</i> tipe PPT dan meningkatkan tipe PPD.
3.	Dey, 2021.	Memodifikasi biosintesis alkaloid pada <i>P. somniferum</i> serta mengeksplorasi potensi penggabungan CRISPR/Cas9 dengan teknologi lainnya.	Eksperimental.	<i>Knockout</i> gen 4'OMT2 pada <i>P. somniferum</i> .	Hasil menunjukkan CRISPR/Cas9 berhasil memodifikasi jalur biosintesis alkaloid pada <i>P. somniferum</i> dengan menargetkan gen 4'OMT2 yang menghasilkan perubahan produksi metabolit sekunder seperti morfin dan <i>thebain</i> .
4.	Marchev <i>et al.</i> , 2020.	Menerapkan CRISPR/Cas9 untuk memodifikasi metabolit sekunder	Eksperimental.	<i>Knockout</i> gen <i>SmCPS1</i> .	Hasil menunjukkan CRISPR/Cas9 berhasil menurunkan

No.	Penulis Tahun Terbit	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Intervensi CRISPR	Hasil Penelitian
		tanaman <i>Salvia miltorrhiza</i> .			kadar metabolit penting seperti asam rosmarinik dan asam lithospermik B, serta mengontrol aliran metabolik untuk perbaikan tanaman.
5.	Das <i>et al.</i> , 2024.	Memodifikasi biosintesis metabolit sekunder pada tanaman obat menggunakan teknologi CRISPR/Cas9.	Eksperimental.	Modifikasi gen <i>hyoscyamine 6b-hydroxylase</i> pada <i>Atropa belladonna</i> .	Hasil menunjukkan bahwa CRISPR/Cas9 efektif dalam meningkatkan profil metabolit spesifik.
6.	Zhao <i>et al.</i> , 2023.	Menerapkan CRISPR/Cas9 dalam modifikasi metabolit sekunder, dengan fokus pada peningkatan produksi flavonoid dan terpenoid.	Eksperimental.	Modifikasi <i>cytochrome P450</i> untuk meningkatkan sintesis saponin triterpenoid.	Hasil menunjukkan penggunaan CRISPR/Cas9 menghasilkan peningkatan stabilitas produksi serta menunjukkan potensi kontrol gen ekspresi yang lebih efektif ketika dilakukan kombinasi.
7.	Mitra <i>et al.</i> , 2023.	Meningkatkan produksi metabolit sekunder pada <i>Dendrobium officinale</i> untuk menargetkan gen yang terlibat dalam biosintesis.	Eksperimental.	Pengaturan ekspresi gen <i>C4H</i> dan <i>4CL</i>	Hasil menunjukkan peningkatan signifikan dalam kualitas dan kuantitas mendukung praktik berkelanjutan dalam budidaya tanaman obat.

Teknologi CRISPR/Cas9 telah terbukti memiliki dampak signifikan dalam mengembangkan serta meningkatkan kualitas dan konsistensi metabolit sekunder pada tanaman obat dengan memodifikasi secara spesifik terhadap jalur biosintetik metabolit sekunder. Penelitian yang dilakukan oleh Wani *et al* (2021), mengungkapkan penggunaan

teknologi CRISPR/Cas9 dalam pengembangan obat herbal, khususnya dalam meningkatkan produksi artemisinin dari tanaman *Artemisia annua*, yang menunjukkan potensi signifikan. Teknologi CRISPR/Cas9 akan menginaktivasi gen SQS untuk meningkatkan kandungan artemisinin dalam pengobatan malaria. CRISPR/Cas9 juga dapat mengubah aktivitas transkripsi gen dengan menggabungkan domain aktivasi atau represi transkripsi ke dalam Cas9 yang dinonaktifkan. Selain itu, modifikasi genom menggunakan CRISPR/Cas9 memiliki efek samping yang minimal serta dapat mengembangkan varietas transgenik *A. annua* yang memiliki kandungan artemisinin yang lebih tinggi, sehingga dapat mengembangkan efektivitas pengobatan malaria.

Penelitian yang dilakukan oleh Choi *et al* (2021), membahas penggunaan sistem CRISPR/Cas9 dalam pengembangan obat herbal, khususnya pada tanaman *Panax ginseng*. Dalam penelitiannya, berhasil melakukan *knockout* pada gen *CYP716A53v2*, yang berperan dalam biosintesis *ginsenoside* tipe PPT. Hasilnya, akar ginseng mutan yang dihasilkan hanya memproduksi *ginsenoside* tipe PPD, yang diketahui memiliki aktivitas antikanker yang lebih tinggi dibandingkan dengan tipe PPT. Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi biosintesis saponin melalui sistem CRISPR/Cas9 dapat menghasilkan tanaman ginseng dengan karakteristik farmakologis baru. Penelitian yang dilakukan oleh Dey (2021), menunjukkan bahwa teknologi CRISPR/Cas9 berhasil diterapkan untuk meningkatkan produksi metabolit sekunder yang penting secara farmakologis pada tanaman, dengan menargetkan gen *4'OMT2* pada *Papaver somniferum*, hasilnya mampu memodifikasi jalur biosintesis alkaloid seperti morfin dan *thebain* melalui transformasi yang dimediasi *Agrobacterium*. Selain itu, dalam penelitian ini juga menunjukkan potensi besar dari penggabungan CRISPR/Ca9 dengan teknologi lainnya, seperti *next-generation sequencing* (NGS) sehingga dapat meningkatkan profil metabolit secara efisien.

Penerapan teknologi CRISPR/Cas9 dalam bioteknologi tanaman menunjukkan hasil dan kemajuan yang signifikan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Marchev *et al* (2020), teknologi ini memungkinkan penyuntingan genom secara presisi, dengan menghasilkan mutasi yang dapat diwariskan pada tanaman tanpa transgen, yang penting untuk menjaga integritas genetik dalam upaya perbaikan tanaman. CRISPR/Cas9 juga efektif dalam manipulasi metabolisme sekunder tanaman, seperti menghilangkan gen tertentu pada *Salvia miltiorrhiza* untuk menurunkan kadar metabolit penting seperti asam rosmarinik dan asam lithospermik B. Selain itu, teknologi ini dapat mengontrol aliran metabolik, misalnya dengan melakukan *knockout* gen *SmCPS1* pada *S. miltiorrhiza* yang menghambat sintesis tanshinon. Pendekatan mutagenesis yang terarah memungkinkan evaluasi fungsi gen penting dalam jalur biosintetik, serta mendukung perbaikan tanaman dengan memilih fenotipe yang diinginkan.

Hasil penerapan teknologi CRISPR/Cas dalam modifikasi biosintesis metabolit sekunder pada tanaman obat menunjukkan hasil yang menjanjikan. Hal tersebut dibuktikan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Das *et al* (2024), menyatakan bahwa teknologi ini memungkinkan modifikasi genetik yang tepat, seperti *knockout*, substitusi, dan insersi gen, yang penting untuk memanipulasi gen yang terlibat dalam biosintesis metabolit sekunder. Penggunaan CRISPR/Cas9 terbukti efektif dalam meningkatkan profil metabolit spesifik pada tanaman obat, baik pada tanaman budidaya maupun organisme prototipe. Penelitian juga menunjukkan bahwa karakterisasi mutan genetik membantu memahami jalur biosintesis dan peran gen individual dalam produksi metabolit, misalnya pada *Atropa belladonna*

menunjukkan bahwa modifikasi gen *hyoscyamine 6b-hydroxylase* mengurangi senyawa beracun serta meningkatkan metabolit bermanfaat. Dibandingkan dengan teknologi pengeditan gen sebelumnya seperti ZFNs dan TALENs, metode CRISPR/Cas menawarkan presisi dan efisiensi yang lebih tinggi.

Penelitian mengenai penerapan teknologi CRISPR dalam modifikasi metabolit sekunder pada tanaman obat menunjukkan hasil yang signifikan, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al* (2023), menyatakan bahwa CRISPR/Cas9 mampu meningkatkan hasil produksi metabolit sekunder seperti flavonoid dan terpenoid dengan menargetkan gen spesifik dalam jalur biosintesis. Selain itu, modifikasi genetik melalui CRISPR menunjukkan stabilitas yang lebih baik dibandingkan metode tradisional dengan memastikan produksi metabolit yang konsisten. Fokus penelitian juga mencakup enzim *cytochrome P450* yang penting dalam biosintesis metabolit sekunder, perubahan ekspresi gen ini dapat meningkatkan sintesis saponin triterpenoid meskipun jalur biosintesis yang kompleks menyulitkan pencapaian hasil yang diinginkan. Penggunaan CRISPR/Cas9 yang dikombinasikan dengan modifikasi epigenetik menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan kontrol gen ekspresi yang lebih baik. Teknik *high-throughput* CRISPR/Cas9 memungkinkan modifikasi banyak gen sekaligus, mempercepat eksplorasi kombinasi gen dan memahami interaksi dalam produksi metabolit sekunder. Pendekatan ini memungkinkan untuk melakukan rekayasa skala besar dengan tingkat presisi yang tinggi. Selain itu, metode ini juga memfasilitasi penciptaan variasi genetik yang lebih luas, serta skrining efisien untuk fenotipe yang diinginkan. Secara keseluruhan, penerapan CRISPR/Cas9 dalam penelitian ini membawa kemajuan penting dalam peningkatan hasil dan stabilitas produksi metabolit sekunder.

Selain itu, penerapan teknologi CRISPR/Cas9 pada tanaman obat menunjukkan hasil yang signifikan terutama dalam peningkatan produksi metabolit sekunder, hal tersebut ditunjukkan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mitra *et al* (2023). Dalam penelitian, dinyatakan teknologi CRISPR/Cas9 berhasil menargetkan gen tertentu yang terlibat dalam biosintesis metabolit sekunder, seperti gen *Cinnamate-4-hydroxylase* (C4H) dan *4-Coumarate-CoA ligase* (4CL) pada *Dendrobium officinale*. Hasil aplikasi CRISPR/Cas9 menunjukkan peningkatan yang jelas dalam hasil fitokimia terapeutik dengan cara menghilangkan atau mengekspresikan gen tertentu. Lebih dari 10.000 spesies tanaman obat telah diidentifikasi untuk aplikasi CRISPR/Cas9, dengan fokus utama pada spesies yang memiliki sifat terapeutik. *Dendrobium officinale* menjadi salah satu contoh di mana teknologi CRISPR/Cas9 diterapkan untuk meningkatkan kualitas medisnya. Aplikasi CRISPR/Cas9 tidak hanya meningkatkan kualitas metabolit sekunder tetapi juga hasil ekonomi (kuantitas komponen medis) dan hasil biologis (biomassa total). Teknologi ini juga digunakan dalam aplikasi praktis, seperti domestikasi tanaman obat liar, memastikan pasokan herbal medis yang stabil serta menjaga keragaman genetik. Secara keseluruhan, hasil pengujian CRISPR/Cas9 pada tanaman obat menunjukkan kemajuan signifikan dalam peningkatan terarah metabolit sekunder dan mendukung praktik berkelanjutan dalam budidaya tanaman obat.

#### 4. KESIMPULAN

Teknologi CRISPR/Cas9 telah membawa terobosan signifikan dalam pengembangan dan peningkatan kualitas obat herbal melalui modifikasi genetik yang presisi pada tanaman obat. Metode ini memungkinkan peningkatan produksi metabolit sekunder bernilai farmakologis tinggi, seperti artemisinin dan *ginsenoside* dengan manipulasi spesifik jalur biosintetik. Keunggulan CRISPR/Cas9 terletak pada presisi, efisiensi, dan minimnya efek samping dibandingkan metode pengeditan gen sebelumnya. Penerapannya pada lebih dari ribuan spesies tanaman obat telah meningkatkan kualitas medis, hasil ekonomi, dan stabilitas produksi metabolit. Kombinasi dengan teknologi lain seperti NGS dan modifikasi epigenetik membuka peluang baru dalam optimalisasi profil metabolit sekaligus mendukung praktik berkelanjutan dalam budidaya tanaman obat, termasuk domestikasi tanaman liar dan pelestarian keragaman genetik.

#### SARAN

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Salah satunya adalah kompleksitas interaksi antar-gen dalam jalur biosintesis metabolit sekunder yang masih belum sepenuhnya dipahami, sehingga potensi efek tidak terduga dari penyuntingan gen dengan CRISPR/Cas9 perlu dieksplorasi lebih lanjut. Sebagai strategi untuk mengatasi keterbatasan, penelitian selanjutnya dapat mengintegrasikan metode modifikasi teknologi *omics* untuk memetakan interaksi gen lebih lanjut. Selain itu, juga harus mempertimbangkan dampak jangka panjang dari modifikasi genetik pada tanaman untuk memastikan keberlanjutan dan keamanan produk herbal.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Azalia, D., Rachmawati, I., Zahira, S., Andriyani, F., Melia Sanini, T., & Rahmi Aulya. (2023). Uji Kualitatif Senyawa Aktif Flavonoid dan Terpenoid pada Beberapa Jenis Tumbuhan *Fabaceae* dan *Apocynaceae* di Kawasan Tngpp Bodogol. *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*, 8(1), 32–43. <https://journal.unhas.ac.id/index.php/bioma>.
- Choi, H. S., Koo, H. Bin, Jeon, S. W., Han, J. Y., Kim, J. S., Jun, K. M., & Choi, Y. E. (2022). Modification of Ginsenoside Saponin Composition via the CRISPR/Cas9-mediated Knockout of *Protopanaxadiol 6-hydroxylase* gene in *Panax ginseng*. *Journal of Ginseng Research*, 46(4), 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.06.004>.
- Das, S., Kwon, M., & Kim, J. Y. (2024). Enhancement of Specialized Metabolites Using CRISPR/Cas Gene Editing Technology in Medicinal Plants. *Frontiers in Plant Science*, 15(February), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1279738>.
- Dey, A. (2021). CRISPR/Cas Genome Editing to Optimize Pharmacologically Active Plant Natural Products. *Pharmacological Research*, 164, 105359. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105359>.
- Marchev, A. S., Yordanova, Z. P., & Georgiev, M. I. (2020). Green (cell) Factories for Advanced Production of Plant Secondary Metabolites. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40(4), 443–458. <https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1731414>.
- Martín-Valmaseda, M., Devin, S. R., Ortuño-Hernández, G., Pérez-Caselles, C., Mahdavi, S. M. E., Bujdoso, G., Salazar, J. A., Martínez-Gómez, P., & Alburquerque, N. (2023). CRISPR/Cas as a Genome-Editing Technique in Fruit Tree Breeding. *International*

- Journal of Molecular Sciences*, 24(23). <https://doi.org/10.3390/ijms242316656>.
- Mitra, S., Anand, U., Ghorai, M., Kant, N., Kumar, M., Radha, Jha, N. K., Swamy, M. K., Proćków, J., de la Lastra, J. M. P., & Dey, A. (2023). Genome Editing Technologies, Mechanisms and Improved Production of Therapeutic Phytochemicals: Opportunities and prospects. *Biotechnology and Bioengineering*, 120(1), 82–94. <https://doi.org/10.1002/bit.28260>.
- Verma, V., Kumar, A., Partap, M., Thakur, M., & Bhargava, B. (2023). CRISPR-Cas: A Robust Technology for Enhancing Consumer-Preferred Commercial Traits in Cops. *Frontiers in Plant Science*, 14(February), 1–23 <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1122940>.
- Wani, K. I., Choudhary, S., Zehra, A., Naeem, M., Weathers, P., & Aftab, T. (2021). Enhancing Artemisinin Content in and Delivery from *Artemisia annua*: A Review of Alternative, Classical, and Transgenic Approaches. *Planta*, 254(2), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00425-021-03676-3>.
- Zhao, Y., Liu, G., Yang, F., Liang, Y., Gao, Q., Xiang, C., Li, X., Yang, R., Zhang, G., Jiang, H., Yu, L., & Yang, S. (2023). Multilayered Regulation of Secondary Metabolism in Medicinal Plants. *Molecular Horticulture*, 3(1), 1–24. <https://doi.org/10.1186/s43897-023-00059-y>.