

Identifikasi Variasi Gen yang Bersifat Missense/Nonsense Pada Dermatomyositis Dengan Memanfaatkan Database Genomik Dan Bioinformatik

by Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta 34

Submission date: 11-Jan-2024 02:04PM (UTC+0700)

Submission ID: 2269273155

File name: 14.pdf (465.33K)

Word count: 4232

Character count: 26108

Identifikasi Variasi Gen yang Bersifat *Missense/Nonsense* Pada Dermatomyositis Dengan Memanfaatkan Database Genomik Dan Bioinformatik

Lalu Muhammad Irfam^{1,9*}, Anisa Nova Puspitaningrum¹, Wirawan Adikusuma^{2,8}, Eko Mugyanto³, Ageng Brahmadi⁴, Gina Noor Djalilah⁵, Rahmat Dani Satria^{6,7}, Firdayani⁸, Abdi Wira Septama Satria⁹

¹ Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

² Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram

³ Fakultas Ilmu Kesehatan, Departemen Farmasi Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

⁴ Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto

⁵ Fakultas Kedokteran Muhammadiyah Surabaya, Surabaya

⁶ Departemen patologi klinik dan kedokteran laboratorium, fakultas kesokteran, kesehatan masyarakat dan keperawatan, universitas gadjah mada, yogyakarta

⁷ Instalasi laboratorium klinik, rumah sakit umum pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

⁸ Pusat Riset Vaksin dan Obat, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Tangerang Selatan

⁹ Pusat riset bahan baku obat dan obat tradisional, BRIN, Cibinong Science Center (CSC), Cibinong, Jawa Barat

ABSTRAK

Dermatomyositis merupakan penyakit autoimun yang termasuk jenis idiopatik inflamasi miopati (IIM), penyakit ini dapat mempengaruhi kulit dan otot manusia. Gejala klinis Dermatomyositis pada sebagian besar pasien adalah kelemahan otot tubuh, ruam kulit dan kulit bersisik. Salah satu faktor penyebab Dermatomyositis yang sering dilaporkan adalah faktor genetik. Hingga kini, penelitian terkait Dermatomyositis masih terbatas pada identifikasi jenis variasi gen yang mempengaruhi, namun tidak melaporkan variasi gen mana yang paling berkontribusi pada Dermatomyositis khususnya yang bersifat missense/nonsense. Sehingga pada penelitian ini kami memanfaatkan database genomik dan analisis bioinformatik untuk mengidentifikasi variasi gen yang paling berhubungan dengan penyakit Dermatomyositis. Penelitian ini menggunakan beberapa database, termasuk GWAS catalog, PheWAS catalog, HaploReg (v41.), dan GTEx portal. Hasil dari penelitian ini ditemukan bahwa gen *ZBP1* berkaitan erat dengan penyakit Dermatomyositis dan menunjukkan ekspresi yang tinggi pada beberapa jaringan seperti paru-paru, lambung, esophagus, kulit, jantung dan otot. Variasi gen berdasarkan frekuensi varian alel (rs59626664, rs60542959, rs2066807, rs1048661, rs745400, rs2305480, rs2305479) terkait Dermatomyositis menunjukkan ekspresi jaringan tertinggi di kulit suprapubic, kulit dibawah lengan, otot rangka, dan esofagus. Penelitian ini menekankan bahwa integrasi database genomik dan analisis bioinformatik menunjukkan variasi gen yang berperan dalam patogenesis Dermatomyositis khususnya yang bersifat missense/nonsense. Kami menyarankan untuk peneliti selanjutnya untuk fokus pada variasi gen tersebut untuk divalidasi di fase klinis khususnya di populasi Indonesia.

Kata Kunci :

Dermatomyositis, autoimun, penyakit langka, variasi gen, snp, missense

PENDAHULUAN

Dermatomyositis merupakan penyakit langka yang menyebabkan gangguan inflamasi kronis otot dan kulit (Lin et al., 2014), penyakit tersebut diklasifikasikan sebagai salah satu Miopati Inflamasi Idiopatik (IIM) (Bendewald et al., 2010). Prevalensi dari dermatomyositis di dunia hingga hari ini belum diketahui secara pasti namun disinyalir kasus yang dilaporkan lebih banyak terjadi di Asia (Sontheimer, 2002). Dermatomyositis lebih rentan terjadi pada wanita dibandingkan dengan pria pada rentang usia 40-50 tahun (Bendewald et al., 2010). Gejala terjadinya dermatomyositis diawali dengan kelemahan otot, mialgia atau nyeri pada saat ditekan, munculnya ruam kemerahan pada heliotrope disekitar mata, telangiectasias periorbital, dan kutikula distrofik (Lin et al., 2014).

Etiologi Dermatomyositis diperkirakan melibatkan pengaruh genetik dan lingkungan. Faktor genetik menunjukkan bahwa pasien

dengan jenis antigen Human Leukosit (HLA) memiliki risiko lebih tinggi terkena Dermatomyositis (O'Hanlon et al., 2005 dan Deakin, C. T et al., 2022). Sedangkan faktor lingkungan dipengaruhi oleh adanya infeksi dan penggunaan obat-obatan. Infeksi virus seperti coxsackie B, enterovirus dan parvovirus diduga berkaitan dengan dermatomyositis melalui induksi autoimunitas (Lener, 2016). Penggunaan obat-obatan seperti antineoplastik (hidroxiurea, siklofosfamid), agen anti infeksi (penisilin, sulfonamid, isoniazid), dan obat antiinflamasi non steroid dapat memicu terjadinya Dermatomyositis (Dourmishev & Dourmishev, 1999).

Kejadian Dermatomyositis karena faktor genetik sangat perlu diidentifikasi sehingga peran variasi gen dapat diketahui secara pasti. Salah satu database genomik yang menyediakan informasi variasi genetik pada berbagai macam penyakit termasuk dermatomyositis adalah Genome Wide

Masuk 16-08-2022
Revisi 20-02-2023
Diterima 23-02-2023

DOI: 10.20956/mff.v27i1.22185

Korespondensi

Lalu Muhammad Irfam
lalu.irham@pharm.uad.ac.id

Copyright

© 2023 Majalah Farmasi
Farmakologi Fakultas Farmasi -
Makassar

Diterbitkan tanggal
30 April 2023

Dapat Diakses Daring Pada:
<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>

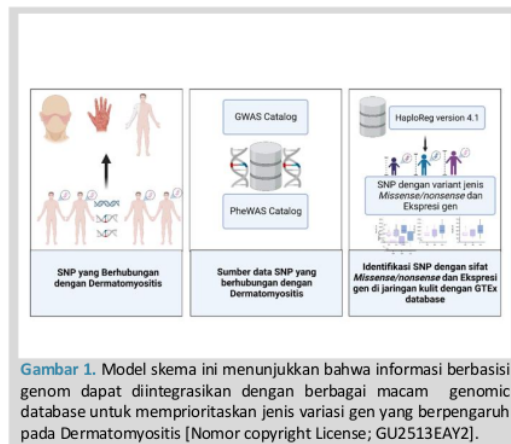


Association Studies (GWAS). Melalui database GWAS ini didapatkan Single Nucleotide Polymorphism (SNP) yang dapat dimanfaatkan untuk berbagai macam tujuan termasuk untuk biomarker diagnostic, prognostik dan prediksi target obat pada suatu penyakit (Burbelo et al., 2014), (Bush & Moore, 2012). Pengumpulan variasi gen dari database GWAS catalog sangat bermanfaat untuk mengidentifikasi jenis SNP yang berperan dalam penyakit Dermatomyositis. Identifikasi genetika manusia bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko genetik yang diwariskan seperti Dermatomyositis sehingga nantinya dapat dimanfaatkan untuk biomarker penegakan diagnosis pada penyakit Dermatomyositis.

Penelitian ini bertujuan untuk memetakan gen terkait Dermatomyositis dengan menggunakan variasi SNP dan selanjutnya memprioritaskan jaringan yang dipengaruhi Dermatomyositis. Sehingga pada akhir penelitian ini dapat disimpulkan jenis variasi gen yang berpotensi kuat menyebabkan Dermatomyositis dan mengidentifikasi ekspresi gen pada jaringan tubuh yang dipengaruhi oleh Dermatomyositis

METODE PENELITIAN

Penelitian bertujuan untuk mengidentifikasi variasi gen yang potensial menyebabkan Dermatomyositis. Pendekatan bioinformatika dilakukan dengan menggunakan genomik database, termasuk mengintegrasikan GWAS, PheWAS, HaploReg (v4.1) dan GTEx database. Analisis database terintegrasi untuk mengetahui jaringan tubuh yang dipengaruhi oleh gen-gen yang berperan dalam Dermatomyositis ditunjukkan pada Gambar 1. SNP yang terkait dengan Dermatomyositis diperoleh dari database GWAS Catalog dan PheWAS Catalog. GWAS catalog merupakan database yang didirikan oleh National Human Genome Research Institute (NHGRI) pada tahun 2008, menampung 5897 jenis studi genetik dengan 38266 asosiasi suatu gen dengan penyakit (www.ebi.ac.uk/gwas, diakses 20 Juli 2022). GWAS catalog merupakan metode molekuler yang menyaring ribuan DNA untuk menentukan lokus terkait fenotip tertentu. Hasil dari pencarian dengan GWAS catalog adalah SNP yang sesuai dengan allele polimorfik pada genom dari kelompok manusia sebagai penanda yang dimanfaatkan untuk memprediksi suatu gangguan penyakit (Burbelo et al., 2014). Kriteria inklusi GWAS catalog yang digunakan pada penelitian ini adalah SNP yang memiliki p -value $< 10^{-8}$ (Fadista et al., 2016).



Gambar 1. Model skema ini menunjukkan bahwa informasi berbasis genom dapat diintegrasikan dengan berbagai macam genomic database untuk memprioritaskan jenis variasi gen yang berpengaruh pada Dermatomyositis [Nomor copyright License; GU2513EAY2].

Database kedua yang digunakan pada penelitian adalah database Phenome-Wide Association Studies atau PheWAS. Database PheWAS digunakan untuk mempelajari hubungan antara SNP dan fenotip, metode ini merupakan metode

pelengkap untuk GWAS yang menghubungkan antara variasi gen dengan suatu fenotip (Pendergrass et al., 2012). PheWAS catalog menampung 3144 SNP terkait penyakit tertentu (<https://phewascatalog.org/>, diakses 20 Juli 2022). Kriteria inklusi PheWAS catalog yang digunakan pada tahap ini adalah variasi gen yang memiliki p -value $< 0,05$. Setelah kami mengidentifikasi jenis variasi gen yang signifikan berdasarkan threshold tersebut, analisis dilanjutkan menggunakan database genomik HaploReg (v4.1). Dengan menggunakan database tersebut dapat diidentifikasi secara spesifik sifat dari masing-masing varian yang kaitannya dengan dermatomyositis. Sifat SNP yang diprioritaskan dalam tahap ini yaitu variasi gen yang memiliki sifat mutasi missense dan nonsense. Variasi gen yang mengkode gen dengan sifat missense dan nonsense akan diprioritaskan ke tahap identifikasi selanjutnya (Ward & Kellis, 2016). Mutasi missense merupakan perubahan yang terjadi dari satu asam amino tunggal dan mengubah fungsi protein yang dihasilkan yang berhubungan dengan penyakit tertentu, sedangkan mutasi nonsense adalah perubahan kodon asam amino tertentu menjadi kodon stop (UAG, UGA dan UAA), yang mengakhiri rantai, mengakibatkan berakhirnya pembentukan protein sebelum waktunya selama translasi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560519/> (Zhang et al., 2012)). Tahap selanjutnya adalah mengidentifikasi ekspresi gen yang dipengaruhi oleh SNP yang sifatnya missense dan nonsense mutasi tersebut. Kami mengevaluasi varian genetik dan profil ekspresi gen tersebut dengan analisis Expression Quantitative Trait Locus (eQTL) Dermatomyositis menggunakan database GTEx (<http://www.gtexportal.org/home/>). GTEx digunakan untuk mengidentifikasi ekspresi gen yang dipengaruhi oleh variasi gen di beberapa jaringan manusia (The GTEx Consortium, 2013).

HASIL

Table 1. Data SNP dari GWAS catalog dan PheWAS Catalog

SNPs	p-value	OR	SNPs	p-value	OR
rs9871760	0.00012	2.798	rs342275	0.00626	2.107
rs1207421	0.00061	2.901	rs947211	0.00634	2.092
rs10865331	0.00086	2.471	rs16889440	0.00791	2.253
rs2066808	0.00136	2.957	rs7085433	0.00796	2.298
rs893817	0.00158	2.080	rs2252586	0.00816	02.03
rs3743266	0.00197	1.992	rs10968576	0.00838	2.556
rs10488031	0.00242	2.912	rs4975616	0.00839	2.028
rs3106598	0.00247	2.804	rs7770731	0.00857	1.462
rs3813948	0.00280	2.834	rs391300	0.00962	1.975
rs10034228	0.00341	2.162	rs9976767	0.00963	3.230
rs11107116	0.00395	2.176	rs1530057	0.01004	2.673
rs809736	0.00398	2.165	rs3788013	0.01024	3.197
rs3825199	0.00411	2.167	rs824931	0.01044	1.947
rs1411478	0.00445	0.284	rs10738760	0.01056	2.019
rs1127065	0.00457	2.141	rs3007729	0.01099	2.957
rs260461	0.00467	2.240	rs11265260	0.01117	2.656
rs704454	0.00547	2.105	rs1378942	0.01217	1.942
rs783540	0.00548	2.089	rs2200733	0.01231	2.217
rs494620	0.00583	2.913	rs2912522	0.01237	2.366
rs2150702	0.00586	3.179	rs7698623	0.01245	2.598
rs6879627	0.01353	2.046	rs1024889	0.01512	1.892
rs4790333	0.01387	3.418	rs3129843*	2,00E-48	2.180±
rs864537	0.01439	3.2743	rs7750458*	1,00E-09	2.050±
rs2472299	0.01461	1.912	rs7919656*	2,00E-08	0.185±
rs2073145	0.01472	1.905			

SNPs: Single Nucleotide Polymorphism., OR: Odds Ratio. * Data berasal dari GWAS Catalog <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>

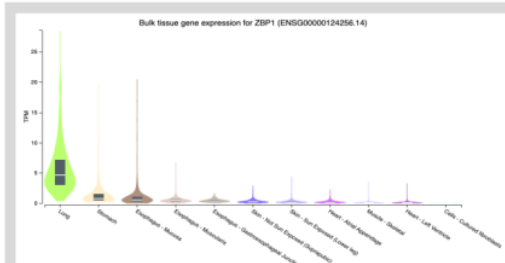
Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi gen yang paling berpotensi menyebabkan Dermatomyositis dengan mengintegrasikan beberapa database genomik. Kami mengambil SNP terkait dengan Dermatomyositis dari database GWAS catalog dan PheWAS catalog. Total tiga SNPs ditemukan dari database GWAS dengan kriteria p -value $< 10^{-8}$ dan empat puluh enam SNPs yang ditemukan dari database PheWAS dengan kriteria p -value $< 0,05$ (Tabel 1), kemudian jumlah SNP diperluas menggunakan HaploReg (v4.1), dan menghasilkan delapan gen terkait dermatomyositis (Tabel 2).

Tabel 2. Penemuan missense dari database GWAS dan PheWAS dengan menggunakan HaploReg (v4.1)

Varian risiko alele	Variants risiko alel yang berdekatan $r^2 >= 0,8$	p -value	Odds ratio	Gene code	Lokasi alele
rs2066808	rs59626664 rs60542959 rs2066807	0,001368	2,95	ANKRD52 COQ10A STAT2	Missense Missense Missense
rs893817	rs1048661	0,001587	2,08	941F15.1	Missense
rs4790333	rs745400 rs2248821	0,01387	3,41	SGSM2	Missense Missense
rs2073145	rs2073145	0,01472	1,90	ZBP1	Missense
rs1008723	rs11557467 rs2305480 rs2305479	9,00E-06	1,21	ZBP2 GSDMB GSDMB	Missense Missense Missense
rs7572733	rs1064213	6,00E-06	1,25	PLCL1	Missense

SNPs: Single Nucleotide Polymorphism., OR: Odds Ratio. * Data berasal dari GWAS Catalog <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>

Ekspresi gen Dermatomyositis di berbagai jaringan



Gambar 2. Model skema ini menunjukkan bahwa informasi berbasis genom dapat diintegrasikan dengan berbagai macam genomic database untuk memprioritaskan jenis variasi gen yang berpengaruh pada Dermatomyositis [Nomor copyright License; GU2513EAY2].

Untuk mengevaluasi ekspresi variasi gen dermatomyositis dalam jaringan manusia, maka kami memanfaatkan eQTL melalui database portal GTEx (<http://www.gtexportal.org/home/>), yang berisi tingkatan ekspresi gen dalam berbagai jaringan. Dari database HaploReg (v4.1) ditemukan delapan gen yang berkaitan dengan Dermatomyositis (*ANKRD52*, *COQ10A*, *STAT2*, *SGSM2*, *ZBP1*, *ZBP2*, *GSDMB*, *PLCL1*) dan menunjukkan sifat mutasi jenis missense (Gambar 2 dan Tabel 2). Dari hasil identifikasi gen tersebut di dalam jaringan, kami menemukan bahwa gen *ZBP1* banyak terekspresi di beberapa jaringan termasuk jaringan paru-paru, lambung, esofagus, kulit, jantung dan otot (Gambar 2). Hal yang menarik dari hasil temuan ini adalah, pasien Dermatomyositis sering mengalami keluhan pada kulit dan otot. Ternyata, hasil identifikasi lanjutan menunjukkan bahwa gen *ZBP1* tersebut juga memiliki ekspresi yang tinggi di kulit dan otot.

Hubungan antara ekspresi gen dan eQTL

Tabel 3. Allel frekuensi pada SNPs Dermatomyositis

IDSNPs	Gene symbol	p -value	Effect Size	Jaringan	Tindakan
rs59626664	CNP2	6.3e-8	00.24	Skin - Sun Exposed (Lower leg)	CC>CG>GG
	IL23A	0.000062	00.36	Muscle - Skeletal	CC>CG>GG
rs60542959	CNP2	0.0000045	00.25	Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)	GG>GT>TT
	IL23A	0.000092	00.36	Muscle - Skeletal	CC>CG>GG
rs2066807	CNP2	0.0000045	00.25	Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)	CC>CG>GG
	SLMOX	0.000026	00.23	Skin - Sun Exposed (Lower leg)	CC>CG>GG
rs1048661	LOXL1-AS1	0.000018	00.15	Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)	GT>TT
	METTL16	2.3e-7	00.15	Muscle - Skeletal	CC>CG>GG
rs745400	MNT	0.0000047	-0.11	Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)	CC>CG>GG
	PGAP3	1.4e-7	00.31	Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)	GG>GAAA
rs2305480	RP11-387H1.7	0.000011	00.19	Muscle - Skeletal	GG>GAAA
	TCAP	0.000055	0.065	Muscle - Skeletal	GG>GAAA
	AC087491.2	0.000015	00.21	Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)	CC>CT>TT
rs2305479	GSDMA	0.000035	0.057	Skin - Sun Exposed (Lower leg)	CC>CT>TT
	GSDMA	1.3e-11	00.34	Muscle - Skeletal	CC>CT>TT

Keterangan: Expression Quantitative trait loci (eQTL) dianalisis melalui GTEx portal database <https://gtexportal.org/home>.

Selanjutnya untuk mengidentifikasi eQTL yang terkait dengan ekspresi gen Dermatomyositis, digunakan database GTEx. Kami telah mengidentifikasi allele minor terkait dengan penyakit dermatomyositis seperti tersaji pada Tabel 2. Unikinya dari beberapa jenis SNP yang kami temukan memiliki ekspresi tinggi pada jaringan kulit yaitu rs59626664, rs60542959, rs2066807, rs1048661, rs745400, rs2305480 dan rs2305479. Genotipe jenis CC dari rs59626664 berkaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi di kulit dan otot rangka dibandingkan dengan genotipe jenis CG dan GG. Pada rs60542959 genotipe GG berkaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi di kulit suprapubic dibandingkan dengan genotipe GT dan TT. Selanjutnya genotipe CC dari rs2066807 berkaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi di kulit suprapubic, kulit dibawah lengan, dan otot rangka dibandingkan dengan genotipe CG dan GG. Genotipe GG dari rs1048661 berkaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi di kulit suprapubic dan kulit bawah lengan dibandingkan dengan genotipe GT dan TT. rs745400 memiliki genotipe CC berkaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi kulit suprapubic, dan otot rangka dibandingkan dengan genotipe CG dan GG. Genotipe GG dari rs2305480 dikaitkan dengan ekspresi yang lebih tinggi di jaringan kulit suprapubic, kulit dibawah lengan, dan otot rangka dibandingkan dengan genotipe GA dan AA. Kemudian, genotipe CC dari rs2305479 berkaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi di jaringan kulit suprapubic, kulit dibawah lengan dan di otot rangka, dibandingkan dengan genotipe CT dan TT (Tabel 3). Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa database genomik dapat dimanfaatkan untuk identifikasi variasi gen yang paling potensial dalam pathogenesis Dermatomyositis.

PEMBAHASAN

Dermatomyositis merupakan penyakit autoimun langka yang termasuk kedalam salah satu IIM, terutama mempengaruhi kulit dan otot pada manusia (Okogbaa & Batiste, 2019). Dermatomyositis merupakan penyakit yang berkaitan

dengan faktor genetik. Pada penelitian ini, kami memanfaatkan database GWAS dan PheWAS catalog untuk mengidentifikasi variasi gen yang berhubungan dengan Dermatomyositis. Dalam penelitian ini ditemukan gen *ZBP1* memiliki ekspresi pada jaringan yang mempengaruhi Dermatomyositis. Uniknya sifat dari gen *ZBP1* yaitu mutasi jenis missense yang dapat mempengaruhi terhadap perubahan protein (Takaoka *et al.*, 2007). Berdasarkan penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa gen *ZBP1* mempengaruhi terjadinya peradangan dan merupakan faktor penyebab terjadinya berbagai proses penyakit (Takaoka *et al.*, 2016). Menariknya dari penelitian oleh Takaoka *et al.*, juga melaporkan bahwa gen *ZBP1* merupakan ligan DNA double-strain yang memiliki hubungan dengan penyakit autoimun, berhubungan secara signifikan dengan peradangan (Takaoka *et al.*, 2007). Autoimun merupakan penyakit yang ditandai dengan peradangan berulang, perubahan pada respon imun tubuh, dan produksi autoantibodi spesifik (Ciccacci *et al.*, 2019).

Penyakit autoimun memiliki beberapa ciri klinis khusus dan beberapa lokus yang berisiko terhadap kerentanan penyakit, salah satunya adalah Dermatomyositis. Dari hasil pencarian yang telah kami temukan dengan menggunakan database GWAS catalog, ditemukan 3 SNP terkait dengan penyakit dermatomyositis. Sedangkan di PheWAS catalog ditemukan 46 SNP terkait dermatomyositis dengan kriteria inklusi <0,05. Dari variasi gen tersebut didapatkan bahwa SNP yang memiliki sifat missense tersebut mengkode gen *ZBP1* yang berpengaruh terhadap kejadian peradangan (Takaoka *et al.*, 2007).

Dalam penelitian ini, kami menemukan beberapa jenis variasi gen rs59626664, rs60542959, rs2066807, rs1048661, rs745400, rs2305480, dan rs2305479. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Huang (2012) dengan melibatkan 211 orang sehat dan 167 pasien Systemic lupus erythematosus (SLE) pada populasi Taiwan menunjukkan bahwa rs2066807 berkaitan dengan penyakit autoimun (Huang *et al.*, 2012). Sedangkan rs1048661 berkaitan dengan peningkatan risiko Age-related Macular Degeneration (AMD) pada populasi wanita Cina. rs1048661 menyebabkan terjadinya gangguan penglihatan hingga hilangnya penglihatan parah pada orang tua (Chen *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Moffatt *et al.*, 2010), dengan mengumpulkan genotipe 10.365 orang dengan asma yang didiagnosis dokter dan 16.110 orang yang tidak terpengaruh asma karena keturunan, menunjukkan bahwa rs2305480 dikaitkan dengan kerentanan terhadap asma yang dipengaruhi oleh gen. rs2305480 diketahui berhubungan dengan risiko terjadinya asma pada usia anak-anak (Moffatt *et al.*, 2010). Kemudian, pada penelitian menyatakan bahwa rs2305479 berkaitan dengan peningkatan kerentanan asam dan Inflammatory bowel disease (IBD) (Chao, Kulakova, & Herzberg, 2017).

Secara keseluruhan, frekuensi allele varian terkait Dermatomyositis menunjukkan ekspresi jaringan tertinggi di kulit suprapubic, kulit dibawah lengan, otot rangka, dan esofagus. Hal ini berkaitan dengan gejala klinis Dermatomyositis yang sebagian besar terjadi pada pasien adalah kelemahan otot tubuh, ruam dan sisik pada kulit. Namun, pada beberapa kasus yang parah pasien mengalami disfagia, difonia dan dispnea karena melemahnya otot esofagus dan pernapasan (Okogbaa & Batiste, 2019). Identifikasi variasi gen yang unik dan bersifat pathogenic untuk suatu penyakit sangat menarik untuk diteliti dan divalidasi di klinis. Identifikasi Varian tersebut tidak hanya dapat memberikan petunjuk terhadap kerentanan penyakit atau sebagai biomarker diagnostic dan prognostic (L.M Irham *et al* 2022) tetapi juga dapat digunakan untuk penemuan kandidat target obat atau dikenal dengan istilah drug repurposing (genomic driven drug repurposing) (L.M Irham

et al 2020) (A.R. Afief *et al.*,2022). Peneliti berharap penemuan kandidat variasi gen yang ditemukan ini dapat divalidasi di klinis dan dapat menjadi biomarker diagnostik maupun prognostic untuk penyakit dermatomyositis.

Penulis menyadari bahwa variasi gen yang ditemukan bersifat pathogenic pada penelitian ini masih bersifat preliminary studi dengan pemanfaatan database genomik dan bioinformatika. Namun hasil ini juga menjadi informasi penting bagi peneliti selanjutnya yang ingin memvalidasi variasi gen tersebut pada pasien dermatomyositis. penulis menyarankan untuk penelitian selanjutnya untuk lebih mempertimbangkan penambahan functional annotation untuk memprioritaskan variasi gen yang lebih bersifat pathogenic.

KESIMPULAN

Kami telah mengidentifikasi beberapa varian SNPs seperti rs59626664, rs60542959, rs2066807, rs1048661, rs745400, rs2305480, dan rs2305479 yang berpengaruh pada dermatomyositis. Varian SNPs tersebut menunjukkan ekspresi tertinggi di jaringan yang memiliki kerentanan dermatomyositis pada suatu individu. Jaringan tersebut antara lain, jaringan kulit suprapubic, kulit dibawah lengan, otot rangka, dan esofagus. Dengan demikian, frekuensi allele dari setiap varian dapat menjadi pertimbangan penting ketika memprediksi jaringan tubuh manusia yang dipengaruhi penyakit Dermatomyositis. Berdasarkan hasil ini, penelitian di masa depan dapat memeriksa varian SNP ini pada pasien Dermatomyositis dan memvalidasinya di klinis.

UCAPAN TERIMAKASIIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Riset Muhammadiyah (RisetMu) Batch VI 2022 Majelis DIKTI-LITBANG PP Muhammadiyah & Universitas Ahmad Dahlan (No: 1687.086/PMI/L3/D/2022).

DAFTAR PUSTAKA

1. A.R. Afief, L.M. Irham, W. Adikusuma, D.A. Perwitasari, A. Brahmadi, R. Cheung. Integration of genomic variants and bioinformatic-based approach to drive drug repurposing for multiple sclerosis. *Biochem.Biophys.Rep.*, 32 (2022), Article 101337, 10.1016/j.bbrep.2022.101337
2. Bendewald, M. J., Wetter, D. A., Li, X., & Davis, M. D. P. (2010). Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Archives of Dermatology*, 146(1), 26-30. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.328>
3. Burbelo, P. D., Ambatipudi, K., & Alevizos, I. (2014). Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmunity Reviews*, 13(7), 756-761. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.002>
4. Bush, W. S., & Moore, J. H. (2012). Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Computational Biology*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>
5. Ciccacci, C., Latini, A., Perricone, C., Conigliaro, P., Colafrancesco, S., Ceccarelli, F., Priori, R., Conti, F., Perricone, R., Novelli, G., & Borgiani, P. (2019). TNFAIP3 gene polymorphisms in three common autoimmune diseases: Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and primary sjogren syndrome - association with disease susceptibility and clinical phenotypes in Italian patients. *Journal of Immunology Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6728694>
6. Chao, K. L., Kulakova, L., & Herzberg, O. (2017). Gene polymorphism linked to increased asthma and IBD risk alters gasdermin-B structure, a sulfatide and phosphoinositide binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(7), E1128-E1137. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616783114>
7. Dourmishev, A. L., & Dourmishev, L. A. (1999). Dermatomyositis and drugs. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 455, 187-191. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4857-7_27
8. Deakin, C. T., Bowes, J., Rider, L. G., Miller, F. W., Pachman, L. M., Sanner, H., . . . the Myositis Genetics, C. (2022). Association with HLA-DRβ1 position 37 distinguishes juvenile dermatomyositis from adult-onset myositis. *Human Molecular Genetics*, 31(14), 2471-2481. doi:10.1093/hmg/ddac019
9. Fadista, J., Manning, A. K., Florez, J. C., & Groop, L. (2016). The (in)famous GWAS *P*-value threshold revisited and updated for low-frequency

- variants. *European Journal of Human Genetics*, 24(8), 1202–1205. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.269>
10. Huang, C. M., Huang, P. H., Chen, C. L., Lin, Y. J., Tsai, C. H., Huang, W. L., & Tsai, F. J. (2012). Association of toll-like receptor 9 gene polymorphism in Chinese patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Rheumatology International*, 32(7), 2105–2109. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1925-8>
 11. Lener, M. S. (2016). Triggers of Inflammatory Myopathy: Insights into Pathogenesis. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148.
 12. Lin, F. R., Niparko, J. K., & Ferrucci, L. (2014). Dermatomyositis. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1159/000131751>. Dermatomyositis
 13. L.M. Irham, W. Adikusuma, D.A. Perwitasari, H. Dania, R. Maliza, I.N. Faridah, I.N. Santri, Y.V.A. Phiri, R. Cheung. The use of genomic variants to drive drug repurposing for chronic hepatitis B. *Biochem.Biophys.Rep.*, 31 (2022), Article 101307, 10.1016/j.bbrep.2022.101307
 14. L.M. Irham, H.S.-C. Wong, W.-H. Chou, W. Adikusuma, E. Mugiyanto, W.-C. Huang, W.-C. Chang. Integration of genetic variants and gene network for drug repurposing in colorectal cancer. *Pharmacol. Res.*, 161 (2020), Article 105203, 10.1016/j.phrs.2020.105203
 15. L.M. Irham, W. Adikusuma, D.A. Perwitasari. Genomic variants-driven drug repurposing for tuberculosis by utilizing the established bioinformatic-based approach. *Biochem.Biophys.Rep.*, 32 (2022), Article 101334, 10.1016/j.bbrep.2022.101334
 16. Moffatt, M. F., Gut, I. G., Demenais, F., Strachan, D. P., Bouzigon, E., Heath, S., ... Cookson, W. O. C. M. (2010). A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *New England Journal of Medicine*, 363(13), 1211–1221. <https://doi.org/10.1056/nejmaa0906312>
 17. O'Hanlon, T. P., Carrick, D. M., Arnett, F. C., Reveille, J. D., Carrington, M., Gao, X., Oddis, C. V., Morel, P. A., Malley, J. D., Malley, K., Dreyfuss, J., Shamim, E. A., Rider, L. G., Chanock, S. J., Foster, C. B., Bunch, T., Plotz, P. H., Love, L. A., & Miller, F. W. (2005). Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in Caucasians. *Medicine*, 84(6), 338–349. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000189818.63141.8c>
 18. Okogbaa, J., & Batiste, L. (2019). Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, 12. <https://doi.org/10.1177/1179547619855370>
 19. Pendergrass, S. A., Dudek, S. M., Crawford, D. C., & Ritchie, M. D. (2012). Visually integrating and exploring high throughput Phenome-Wide Association Study (PheWAS) results using PheWAS-View. *BioData Mining*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-5-5>
 20. Sontheimer, R. D. (2002). Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatologic Clinics*, 20(3), 387–408. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(02\)00021-9](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(02)00021-9)
 21. Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M. K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Lu, Y., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y., & Taniguchi, T. (2007). DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, 448(7152), 501–505. <https://doi.org/10.1038/nature06013>
 22. Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M. K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Lu, Y., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y., & Taniguchi, T. (2016). ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aag2045>. ZBP1/DAI
 23. The GTEx Consortium. (2013). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project The GTEx Consortium* Abstract. Database: National Center for Biomedical Information, 45(6), 580–585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>. The
 24. Ward, L. D., & Kellis, M. (2016). HaploReg v4: Systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D877–D881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
 25. Zhang, Z., Miteva, M. A., Wang, L., & Alexov, E. (2012). Analyzing effects of naturally occurring missense mutations. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/805827>

Sitasi artikel ini: Lalu Muhammad Irham, Anisa Nova Puspitaningrum, Wirawan Adikusuma, Eko Mugyanto, Ageng Brahmadi, Gina Noor Djalilah, Rahmat Dani Satria, Firdayani, Abdi Wira Septama Satria. Identifikasi Variasi Gen yang Bersifat Missense/Nonsense Pada Dermatomyositis Dengan Memanfaatkan Database Genomik Dan Bioinformatik *MFF 2023;27(1):5-9*

Identifikasi Variasi Gen yang Bersifat Missense/Nonsense Pada Dermatomyositis Dengan Memanfaatkan Database Genomik Dan Bioinformatik

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

1%

★ K. L. Terry. "Common Genetic Variation in IGF1, IGFBP1, and IGFBP3 and Ovarian Cancer Risk", Carcinogenesis, 10/25/2009

Publication

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On