

Pendekatan Bioinformatika pada Skizofrenia melalui Identifikasi Variasi dan Ekspresi Gen pada Populasi Asia Tenggara

Dadi Supriadi¹, Ilham Alifiar¹, Nur Rahayuningsih¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada ,Tasikmalaya, Indonesia

Korespondensi: Dadi Supriadi

Email: dadisupriadi30@gmail.com

Alamat : Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu, Cibereum, Tasikmalaya, 46196, Jawa Barat,
085352563532



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri kompleks dengan komponen genetik yang signifikan. Identifikasi variasi genetik yang berkontribusi terhadap penyakit ini dapat membantu dalam memahami mekanisme patogenesis dan pengembangan terapi yang lebih tepat sasaran. Studi ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi genetik yang berpotensi memengaruhi risiko skizofrenia melalui pendekatan bioinformatika berdasarkan data genomik.

Metode: Penelitian ini dilakukan dalam lima tahap, yaitu (1) identifikasi lokus genetik yang berhubungan dengan skizofrenia menggunakan basis data GWAS, (2) analisis variasi dan ekspresi gen melalui Portal GTEx, (3) pemetaan posisi gen pada kromosom menggunakan Ensembl, (4) analisis dampak variasi genetik pada fungsi biologis dengan SNP Nexus, dan (5) pemetaan distribusi alel dalam populasi menggunakan HaploReg. SNP dengan kategori “mungkin merusak” dan “kemungkinan merusak” diprioritaskan untuk analisis lebih lanjut.

Hasil: Dari 5985 SNP yang diidentifikasi, penyaringan dilakukan berdasarkan nilai p, duplikasi, dan jenis variasi hingga diperoleh 22 SNP. Analisis lebih lanjut menemukan bahwa 4 SNP (rs1051061, rs1801133, rs2011425, dan rs3764002) terkait dengan skizofrenia, dengan dua di antaranya (rs1801133 dan rs3764002) dikategorikan sebagai “kemungkinan merusak”. SNP rs3764002 pada gen WSCD2 menunjukkan skor tertinggi (0,997), yang mengindikasikan dampak terbesar pada patogenesis skizofrenia.

Kesimpulan: Variasi genetik tertentu, khususnya pada gen VRK2, MTHFR, UGT1A, dan WSCD2, berpotensi memengaruhi risiko skizofrenia melalui berbagai mekanisme molekuler, termasuk regulasi ekspresi gen, metabolisme neurotransmitter, dan stres oksidatif.

Kata Kunci: Bioinformatika, Skizofrenia, Variasi gen

Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan mental kronis yang memiliki komponen genetik yang signifikan, dengan tingkat pewarisan mencapai 70-85%.(Cinta Cynthia R, 2018)Prevalensi skizofrenia global mencapai 24 juta orang, dengan Asia Tenggara memiliki sekitar 2 juta kasus, menjadikannya salah satu wilayah dengan tingkat kejadian tertinggi.(WHO, 2022)Di Indonesia, angka kejadiannya mencapai 7 per 1.000 penduduk, yang menunjukkan urgensi penelitian terkait faktor genetik penyakit ini.(Sari, 2023).

Meskipun telah banyak penelitian tentang genetika skizofrenia, penelitian yang berfokus pada populasi Asia Tenggara masih terbatas. Pendekatan bioinformatika dengan analisis GWAS, GTEx, Ensembl, SNP Nexus, dan HaploReg dapat membantu mengidentifikasi variasi genetik spesifik dan ekspresi gen yang terkait dengan skizofrenia pada populasi ini.(Fadista dkk., 2016)Studi sebelumnya telah mengidentifikasi beberapa gen yang terkait dengan skizofrenia, seperti VRK2.(Ardlie dkk., 2015), MTHFR, UGT1A, dan WSCD2. Analisis ekspresi gen menggunakan GTEx Portal menunjukkan bahwa gen yang terkait dengan skizofrenia cenderung memiliki ekspresi tinggi di korteks prefrontal dan hipokampus, yang berperan dalam fungsi kognitif dan emosi.(Halid dkk., 2024)

Namun, studi berbasis populasi di Asia Tenggara masih kurang, sehingga penelitian ini akan mengisi kesenjangan tersebut.(Ward & Kellis, 2016)Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan variasi dan ekspresi gen yang terkait dengan skizofrenia pada populasi Asia Tenggara, dan menganalisis faktor-faktor yang memengaruhi perbedaan ekspresi gen tersebut.

Tujuan

Tujuan Penelitian ini untuk Mengetahui variasi dan ekspresi gen apa saja yang berhubungan dengan penyakit Skizofrenia pada populasi asia tenggara.

Metode

Studi ini menggunakan analisis bioinformatika untuk mengidentifikasi variasi genetik yang berkontribusi terhadap skizofrenia. Data dari GWAS digunakan untuk menemukan lokus genetik yang relevan dengan nilai $p < 10^{-8}$. Ekspresi gen dianalisis melalui GTEx, posisi gen dipetakan dengan Ensembl.(Astuti dkk., 2023)Dampak mutasi dievaluasi menggunakan SNP Nexus, dan distribusi alel dipetakan dengan HaploReg. Metode ini mengikuti standar penelitian bioinformatika sebelumnya dengan fokus yang dimodifikasi pada SNP dengan dampak fungsional tinggi.

Hasil dan Pembahasan

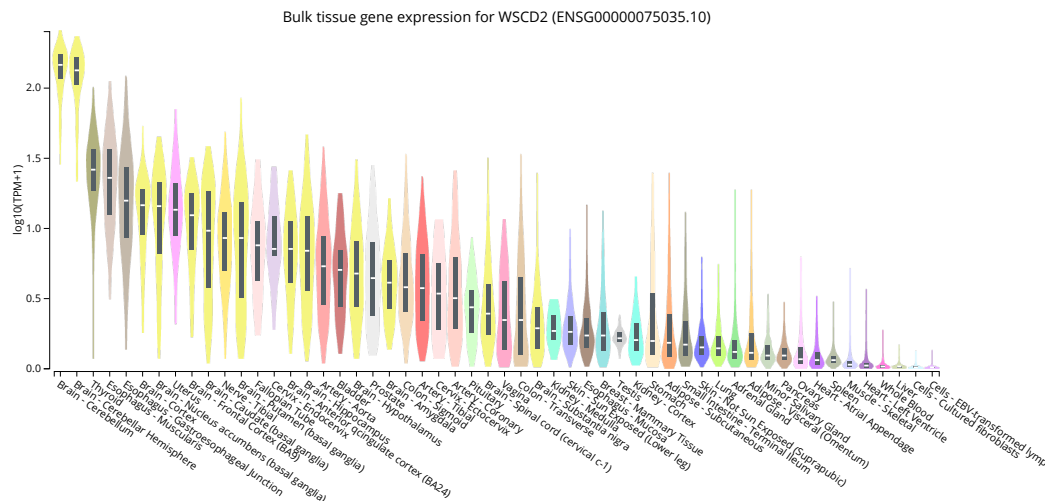
Analisis GWAS mengidentifikasi 5985 SNP yang terkait dengan skizofrenia, yang setelah proses penyaringan menghasilkan 22 SNP dengan dampak signifikan. Dari hasil SNP Nexus, empat SNP (rs1051061, rs1801133, rs2011425, dan rs3764002) dikategorikan sebagai "mungkin merusak" dan "kemungkinan merusak", dengan rs3764002 menunjukkan dampak tertinggi. Analisis ekspresi gen menunjukkan bahwa gen VRK2, MTHFR, UGT1A, dan WSCD2 paling banyak diekspresikan di otak, hati, dan ovarium, mendukung peran mereka dalam patogenesis skizofrenia. HaploReg menunjukkan bahwa frekuensi alel tertentu lebih tinggi pada populasi Asia Tenggara dibandingkan dengan populasi lain.

Tabel 1. Hasil katalog GWAS dari 22 SNP yang terkait dengan skizofrenia.

TIDAK	Kode Jenderal	SNP	Nilai P
1.	UGT1A	rs2011425	8,00E-09
2.	LMO7	rs76082815	6,00E-09
3.	SLC39A8	rs13107325	5,00E-09
4.	THAP8	rs3810450	4,00E-09
5.	WSCD2	rs3764002	3,00E-09
6.	HLA-B	rs1131275	2,00E-09
7.	MROH6	rs4873803	1,00E-09
8.	NDRG4	rs42945	2,00E-10
9.	VRK2	rs1051061	1,00E-10
10.	ITIH3	rs3617	1,00E-10
11.	ADAMTSL3	rs950169	1,00E-10
12.	EP300	rs20551	5,00E-11
13.	HLA-DRB5	rs144532965	1,00E-11
14.	IPO8	rs142754383	8,00E-12
15.	NKAPL	rs1635	7,00E-12
16.	PJA1	rs11539157	4,00E-14
17.	IRF3	rs7251	2,00E-14
18.	HLA-DQB1	rs9274390	2,00E-14
19.	MTHFR	rs1801133	4,00E-15
20.	LRRN2	rs3747631	1,00E-16
21.	BTN3A1	rs41266839	7,00E-27
22.	PGBD1	rs33932084	3,00E-28

Tabel 2. Identifikasi SNP skizofrenia dan pengaruhnya terhadap kadar protein.

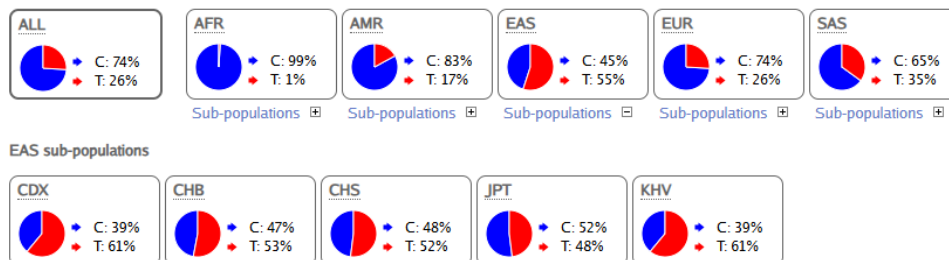
SNP	Kromosom	Gen	Skor	Ramalan
VRK2	Chr2	rs1051061	0,503	Berpotensi Merusak
MTHFR	Chr1	rs1801133	0,987	Mungkin Merusak
UGT1A	Chr2	rs2011425	0.629	Berpotensi Merusak
WSCD2	Chr12	rs3764002	0,997	Mungkin Merusak



Gambar 4. Ekspresi gen WSCD2 di berbagai jaringan berdasarkan basis data GTEx Portal.

Tabel 3 Frekuensi alel pada setiap SNP.

TIDAK	SNP	Alel	Afrika	Amerika	ASEAN	Eropa	CHR
		Referensi ALT					
1.	rs1051061	A G	0,09	0,40	0,43	0,40	Chr2
2.	rs1801133	G A	0,11	0,49	0,37	0,35	Chr1
3.	rs2011425	T G	0,07	0,10	0,18	0,09	Chr2
4.	rs3764002	C T	0,02	0,17	0,50	0,28	Chr12



Gambar 5. Populasi SNP rs3764002 di berbagai benua dan di beberapa negara Asia berdasarkan basis data HaploReg v4.2.

Hasil penelitian ini memperoleh total 5.985 SNP yang terkait dengan Skizofrenia. Hasil tersebut kemudian disaring berdasarkan nilai $p > 10^{-8}$ Untuk membedakan positif sejati dari positif palsu, hasil yang diperoleh adalah 3232 SNP, kemudian disaring berdasarkan abjad A sampai Z sehingga tidak ada duplikasi kode gen dan hasil yang diperoleh adalah 1528 SNP, dari 1528 SNP tersebut ditemukan 11 ekspresi gen.

Hasil penelitian kemudian difokuskan kembali pada variasi gen dengan varian missens karena berpotensi merusak skizofrenia melalui mutasi atau perubahan asam amino, hasil yang

diperoleh adalah 22 SNP. Hasil identifikasi SNP pada skizofrenia dari 22 SNP dengan nilai $p > 10^{-8}$, difokuskan pada kategori kemungkinan merusak dan mungkin merusak, karena memiliki risiko tinggi pada skizofrenia. Diperoleh 4 SNP dengan kategori ini, yaitu rs1051061, rs1801133, rs2011425 dan rs3764002 dengan kode VRK2, MTHFR, UGT1A dan WSCD2. Skor tertinggi dari ketiga SNP tersebut adalah rs3764002 dengan nilai 0,997 dan prediksi mungkin merusak.(Weile dkk., 2021).

Pada tahap selanjutnya, dengan melihat variasi dan ekspresi gen pada berbagai jaringan berdasarkan basis data GTEx Portal, skor ekspresi gen tertinggi ditemukan pada variasi gen WSCD2 dengan nilai 250 tpm. Varian gen WSCD2 (SNP rs3764002) telah diidentifikasi sebagai salah satu yang dapat merusak struktur protein dan dikaitkan dengan gangguan neuropsikiatri, termasuk gangguan bipolar dan skizofrenia. Hasil frekuensi alel menunjukkan variasi dalam distribusi frekuensi alel rs3764002 di Asia Tenggara pada populasi Kinh di Vietnam (KHV) memiliki alel T sebesar 61% dan alel C sebesar 39%. Hasil ini menunjukkan bahwa alel T lebih umum di Asia Tenggara daripada alel C.

Hasil temuan ini sangat penting untuk pengembangan biomarker genetik skizofrenia di Asia Tenggara. Identifikasi SNP rs3764002 pada WSCD2 dapat digunakan sebagai alat skrining awal untuk individu berisiko tinggi, memungkinkan deteksi lebih awal dan intervensi yang lebih tepat. Selain itu, temuan ini juga memiliki aplikasi dalam farmakogenomik dan pengobatan personal, terutama berkaitan dengan VRK2 dan UGT1A, yang diketahui berperan dalam metabolisme obat antipsikotik.

Variasi pada MTHFR yang terkait dengan metabolisme folat dan homosistein mungkin merupakan faktor penting dalam perancangan terapi berbasis nutrisi, di mana suplementasi folat dapat membantu mengurangi risiko stres oksidatif yang memperburuk kondisi pasien skizofrenia.

Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Validasi eksperimental dari SNP yang diidentifikasi belum dilakukan, sehingga penelitian lebih lanjut dengan pendekatan eksperimental menggunakan model seluler atau hewan diperlukan untuk mengkonfirmasi dampak mutasi ini pada ekspresi gen dan fungsi protein.(Hu dkk., 2024)

Selain itu, penelitian ini hanya berfokus pada populasi Kinh di Vietnam (KHV), yang mungkin tidak sepenuhnya mewakili populasi Asia Tenggara secara keseluruhan. Oleh karena itu, penelitian tambahan diperlukan untuk mengkonfirmasi apakah pola serupa ditemukan di negara lain di kawasan ini, seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Filipina. Penelitian ini belum

mengeksplorasi secara mendalam interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, seperti stres psikososial, infeksi prenatal, dan diet, yang juga dapat berkontribusi pada risiko skizofrenia.

Sebagai arah penelitian masa depan, analisis fungsional WSCD2, VRK2, dan MTHFR direkomendasikan untuk memahami bagaimana mutasi ini memengaruhi jalur molekuler yang terkait dengan skizofrenia. Selain itu, pengembangan model kecerdasan buatan (AI) berdasarkan data genetik dapat menjadi strategi inovatif dalam memprediksi risiko skizofrenia berdasarkan kombinasi berbagai faktor genetik yang telah diidentifikasi. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memberikan wawasan baru tentang genetika skizofrenia di Asia Tenggara, tetapi juga membuka peluang untuk pengembangan terapi berbasis genetik dan pendekatan pengobatan personal yang lebih efektif dalam mengobati gangguan neuropsikiatri ini.

Kesimpulan

Studi ini mengidentifikasi 5.985 SNP yang terkait dengan skizofrenia, di mana 3.232 SNP disaring berdasarkan nilai $p > 10^{-8}$. Penyaringan lebih lanjut untuk menghilangkan duplikasi menghasilkan 1.528 SNP, dengan 11 ekspresi gen yang ditemukan. Dari jumlah tersebut, 22 SNP memiliki varian missense yang berpotensi merusak, dan 4 SNP (rs1051061, rs1801133, rs2011425, rs3764002) dikategorikan sebagai kemungkinan merusak dan mungkin merusak. SNP rs3764002 (WSCD2) memiliki skor prediksi tertinggi (0,997) dan ekspresi gen tertinggi (250 TPM) berdasarkan GTEx, dan dikaitkan dengan gangguan neuropsikiatri, termasuk skizofrenia. Analisis frekuensi alel menunjukkan bahwa alel T lebih umum (61%) daripada alel C (39%) pada populasi Kinh, Vietnam (KHV).

Studi ini berfokus pada peran SNP rs3764002 dalam skizofrenia, sehingga validasi eksperimental diperlukan untuk mengkonfirmasi dampak fungsionalnya. Studi populasi di Asia Tenggara juga direkomendasikan untuk lebih memahami distribusi genetik ini. Hasil ini berpotensi mendukung pengembangan terapi berbasis genetik dalam pengobatan skizofrenia.

Ucapan Terima Kasih

Saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu saya menulis artikel ini. Ucapan terima kasih khusus saya sampaikan kepada Bapak Ilham Alifiar atas bantuannya dalam hal bahasa dan penulisan, Ibu Nur Rahayuningsih atas bantuan dan perannya dalam penyuntingan dan penyempurnaan tulisan artikel ini, Universitas BTH, atau pihak-pihak terkait, yang telah memberikan dukungan, informasi, dan masukan yang berharga.

Saya berharap artikel ini dapat memberikan manfaat dan wawasan bagi para pembaca. Kritik dan saran yang membangun sangat kami hargai untuk meningkatkan karya-karya selanjutnya.

Daftar Pustaka

1. Ardlie, K. G., DeLuca, D. S., Segrè, A. V., Sullivan, T. J., Young, T. R., Gelfand, E. T., Trowbridge, C. A., Maller, J. B., Tukiainen, T., Lek, M., Ward, L. D., Kheradpour, P., Iriarte, B., Meng, Y., Palmer, C. D., Esko, T., Winckler, W., Hirschhorn, J. N., Kellis, M., ... Lockhart. (2015). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: Multitissue gene regulation in humans. *Science*, 348(6235), 648–660. <https://doi.org/10.1126/science.1262110>
2. Astuti, F., Capritasari, R., Iskardyani, D., Alifiar, I., & Irham, L. M. (2023). Identifikasi Variasi Dan Ekspresi Gen Pada Stroke Iskemik Dengan Pendekatan Bioinformatika. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 23(1), 9–19. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v23i1.1302>
3. Cinta Cynthia R, D. (2018). *Hubungan Polimorfisme SNP8NRG433E1006 Gen Neuregulin 1(NRG1) dengan Skizofrenia pada Etnik Jawa*. 6(49–56). <https://ejournal.unisba.ac.id/index.php/gmhc/article/view/2658/pdf>
4. 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>
5. Halid, Z., Nurfadilah, N., Usman, F., Rasyid, A. U. M., Wicaksono, A., & Nugraha, D. (2024). Identifikasi Variasi Genetik pada Bipolar Disorder Menggunakan Data Genomik dan Pendekatan Bioinformatik. *Pharmacy Genius*, 3(01), 34–41. <https://doi.org/10.56359/pharmgen.v3i01.322>
6. Hu, D. G., Marri, S., Hulin, J. A., McKinnon, R. A., Mackenzie, P. I., & Meech, R. (2024). A Comprehensive Bioinformatic Analysis of RNA-seq Datasets Reveals a Differential and Variable Expression of Wildtype and Variant UGT1A Transcripts in Human Tissues and Their Deregulation in Cancers. *Cancers*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/cancers16020353>
7. Sari, T. (2023). *Hubungan Pengetahuan dan Stigma Pada Keluarga Dengan Beban Keluarga Dalam Merawat Pasien Skizofrenia di Wilayah Kerja Puskesmas Andalas Padang Tahun 2023*. <http://repository.stikesalifah.ac.id/id/eprint/296/>
8. 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>
9. Weile, J., Kishore, N., Sun, S., Maaieh, R., Verby, M., Li, R., Fotiadou, I., Kitaygorodsky, J., Wu, Y., Holenstein, A., Bürer, C., Blomgren, L., Yang, S., Nussbaum, R., Rozen, R., Watkins, D., Gebbia, M., Kozich, V., Garton, M., ... Roth, F. P. (2021). Shifting landscapes of human MTHFR missense-variant effects. *American Journal of Human Genetics*, 108(7), 1283–1300. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.05.009>
 10. WHO. (2022). *Schizophrenia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>