

Identifikasi Variasi Genetik pada *Bipolar Disorder* Menggunakan Data Genomik dan Pendekatan Bioinformatik

Zulkifli¹, Nurfadilah¹, Fityatun Usman¹, Ulfah Magefirah Rasyid¹, Anggoro Wicaksono², Davit Nugraha³
¹ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar,

Makassar, Indonesia

² Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Wonosobo, Wonosobo, Indonesia

³ Program Studi Farmasi, STIKES Muhammadiyah Ciamis, Ciamis, Indonesia

Korespondensi: Zulkifli

Email: zulkiflifkik@unismuh.ac.id

Alamat : Jl. Rappocini Raya 9A No.16, Kecamatan Tamalate, Kelurahan Rappocini, 90222, Makassar Sulawesi Selatan, Nomor HP 0812-4103-3545



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

ABSTRAK

Pendahuluan: Gangguan bipolar (*Bipolar Disorder/ BD*) adalah kelainan genetik yang umum dan kompleks, tetapi cara penularannya masih belum ditemukan. Penyebab BD ini dapat disebabkan oleh genetik, lingkungan serta obat-obatan. Banyak peneliti berasumsi bahwa varian genom yang umum membawa beberapa risiko untuk mewujudkan penyakit ini. Penelitian telah menemukan hubungan signifikan pertama di seluruh genom antara polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang umum dan gangguan bipolar. Saat ini, berbagai upaya sedang dilakukan untuk menerjemahkan temuan-temuan ini ke dalam praktik klinis, konseling genetik, dan pengujian prediktif. Begitu banyak varian genetik yang dapat diukur dengan akurasi tinggi dan identifikasi tersebut dapat membantu pengembangan atau indikasi baru untuk terapi.

Tujuan: Untuk mengidentifikasi varian patogen yang terkait dengan *bipolar disorder* menggunakan data genomik dan pendekatan bioinformatik.

Metode: Menggunakan database genomik antara lain *Genomic Wide Association Study* (GWAS), SNPnexus, GTEX dan Ensembl untuk mengidentifikasi variasi patogen dari *BD*. Data dikumpulkan dari GWAS kemudian diidentifikasi dan disaring berdasarkan kriteria yang telah dibuat dan di telusur masing-masing gen (SNP) yang telah ditemukan.

Hasil: Diperoleh 1969 katalog (1560 SNP) dan dari katalog tersebut terdiri dari 77 studi yang menguraikannya. Hasil penyaringan yang termasuk dalam *missense variants* sebanyak 21 gen, namun ada tiga gen yang teridentifikasi dengan nilai p value diatas 10^{-8} dan memiliki nilai *odds ratio* yaitu gen WSCD2 (SNP rs3764002), FKBP2 (SNP rs4672) dan gen PLEC (SNP rs6992333). Untuk skor tertinggi yaitu WSCD2 (SNP rs3764002) dan gen PLEC (SNP rs6992333) dengan nilai hingga 0.999 atau termasuk dalam kriteria *probably damaging*.

Kesimpulan: Ditemukan tiga gen yang diidentifikasi patogen pada *Bipolar Disorder*. Gen WSCD2 (SNP rs3764002) yang terbanyak di Benua Asia, FKBP2 (SNP rs4672) dan gen PLEC (SNP rs6992333). Dua gen WSCD2 dan PLEC diprediksi dapat merusak struktur protein dan diprediksi spesifik ke penyakit *Bipolar Disorder*.

Kata Kunci: bipolar disorder, genomik, varian patogen

Pendahuluan

Gangguan bipolar adalah gangguan mental yang parah dan umum. Gangguan ini terjadi pada sekitar 5,7 juta orang dewasa Amerika, atau 2,6 persen dari populasi Amerika Serikat yang berusia 18 tahun ke atas pada tahun tertentu (Kerner, 2014). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), gangguan bipolar adalah penyebab utama kecacatan ke-6 di dunia dan mempengaruhi sekitar 5% populasi dengan dampak berbahaya pada berbagai aspek dalam kehidupan seseorang. Fase depresi dari gangguan bipolar seringkali sangat parah, dan bunuh diri adalah faktor risiko utama.

Data lain dari WHO, sekitar 264 juta orang menderita gangguan kecemasan pada tahun 2017. Pada tahun 2015, prevalensi keseluruhan penyakit mental terus meningkat, dan jumlah orang dengan gangguan kecemasan meningkat sebesar 14,9% sejak tahun 2005 (Yakovchik et al., 2023). Studi tentang penyebab gangguan ini berfokus pada pemicu lingkungan seperti pemicu stres yang tidak terduga dan variasi sirkadian dan kontribusi genetik. Selain itu, faktor psikobiologis tampaknya memainkan peran yang luar biasa tidak hanya dalam etiologi gangguan tetapi juga dalam hasilnya dan, berpotensi, dalam respons atau kurangnya respons terhadap farmakologis dan intervensi psikologis (Colombo et al., 2012).

Baik pengaruh genetik maupun paparan lingkungan memainkan peran penting dalam pengembangan BD ini (Orrù & Carta, 2018). Risiko bipolar secara proporsional terjadi seiring dengan hubungan kekeluargaan (Azorin et al., 2021). Interaksi gen-lingkungan mencerminkan mekanisme sebab akibat di mana satu atau lebih varian genetik dan satu atau lebih faktor lingkungan berkontribusi pada penyebab suatu kondisi pada individu dengan faktor genetik yang mempengaruhi kepekaan terhadap paparan lingkungan (Uher & Zwickler, 2017).

Varian genetik molekuler dapat diukur dengan akurasi tinggi dan identifikasi mereka dapat membantu pengembangan atau indikasi baru untuk terapi. Interaksi gen-lingkungan dengan varian genetik molekuler tertentu telah mulai diidentifikasi dalam dekade terakhir. Sebagian besar temuan berkaitan dengan depresi yang terjadi di masyarakat atau gangguan mental lainnya yang relatif umum. Baru-baru ini, beberapa kelompok peneliti juga telah menyelidiki dan mengidentifikasi interaksi gen-lingkungan yang spesifik yang berperan dalam penyebab skizofrenia dan yang terkait kondisi (Uher, 2014).

Tujuan

Untuk mengidentifikasi varian patogen yang terkait dengan *bipolar disorder* menggunakan data genomik dan pendekatan bioinformatik sehingga varian genetik yang terukur dengan akurasi tinggi dapat membantu dalam penetapan terapi yang lebih tepat dan terbaru serta mencegah faktor risiko pada gen tersebut.

Metode

Identifikasi variasi genetik tidak hanya digunakan untuk mengetahui struktur genetika manusia tetapi juga dapat digunakan untuk memahami lebih dalam lagi terkait dengan proses penyakit dan pengobatannya. Pada penelitian ini, kami menggunakan beberapa data genetika menggunakan pendekatan bioinformatik khususnya pada penyakit *BD*. Sumber data penelitian bersumber dari database *The National Human Genome Research Institute* (NHGRI) katalog GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) menggunakan kata kunci "*Bipolar disorder*" (EFO ID:

MONDO_0004985), yang diakses pada tanggal 24 Januari 2024. Dari pencarian diperoleh sebanyak 1969 katalog dan dari katalog tersebut bersumber dari 77 sumber artikel yang sama.

Dari 1969 katalog yang ditemukan tersebut, terdapat 1560 SNP. Kami kemudian menyaring berdasarkan varian *missense* yang dapat berpotensi merubah struktur protein. Nilai p-value yang digunakan yaitu $<10^{-8}$ untuk menghindari hasil positif palsu diperoleh 8 varian kemudian dari data tersebut disaring yang memiliki nilai *odd ratio*. Kami mendapatkan 2 varian. Portal SNPnexus (<https://www.snp-nexus.org>) diakses melalui laman biotools (<https://bio.tools/>) untuk mengidentifikasi varian gen yang dapat berpotensi mempengaruhi protein pada penyakit BD. Hasil dari penelusuran portal tersebut memberikan klasifikasi *benign* dan *probably damaging*.

Untuk mengetahui sebaran gen diseluruh dunia, varian tersebut diekstraksi menggunakan data SNPnexus pada 1000 Genomes Data. Sementara untuk mengetahui profil ekspresi dari ketiga gen terlibat di berbagai jaringan dalam tubuh, digunakan data dari Portal GTEX (<https://www.gtexportal.org/home/>) yang diakses pada tanggal 24 Januari 2024.

Tabel 1. Variasi *missense* pada *Bipolar Disorder* dengan p-value $<10^{-8}$

SNP	p-value	Odd Ratio
rs4672	3×10^{-9}	0.9033
rs6992333	2×10^{-9}	0.94158
rs3764002	6×10^{-11}	0.0155

Tabel 2. Hubungan antara *Bipolar Syndrome* dan SNP serta Prediksi pada Protein

SNP	Chromosome	Gene	Score	Prediction
rs4672	11	FKBP2	0.000	Benign
rs6992333	8	PLEC	0.910-0.997	Probably Damaging
rs3764002	12	WSCD2	0.951-0.999	Probably Damaging

Tabel 3. Distribusi frekuensi allele dari Tiga SNP di beberapa benua di dunia

SNP	Allele		Allele Frequencies				
	REF Allele	ALT Allele	African	American	East Asian	European	South Asian
rs4672	G	A	0.003800	0.053300	None	0.073600	0.009200
rs6992333	C	T	0.891800	0.374600	0.143800	0.432400	0.351700
rs3764002	A	G	0.014400	0.165700	0.547600	0.259400	0.347600

ANALISA DATA

a. Identifikasi SNP pada *Bipolar Disorder*

Sebanyak 1560 SNP yang telah diperoleh dan dikumpulkan dari basis data katalog GWAS, yang lebih lanjut kemudian dilakukan penyaringan sehingga didapatkan 3 varian SNP yang diidentifikasi berpotensi dalam menyebabkan kerusakan tingkat protein. Tiga varian SNP ini berasal dari gen yang berbeda yaitu FKBP2, PLEC dan WSCD2 diperoleh dari data SNPnexus. Gen PLEC dan WSCD2 pada SNP *rs6992333* dan *rs3764002* yang diprediksi dapat merusak pada tingkat protein sementara FKBP2 bersifat *benign*. Kedua gen pada masing-masing SNP tersebut memiliki kontribusi kuat dalam merusak protein karena memiliki skor 0.910-0.997-0.999 dan 0.951-0.999.

b. Distribusi SNP pada *Bipolar Disorder*

Pada tabel 3, data yang ditampilkan adalah frekuensi alel yang dikumpulkan dari database 1000 Genome. Pada data tersebut, meskipun kejadiannya kecil, distribusi untuk *rs4672*, rekuensi alelnya terjadi pada semua benua kecuali Asia Timur. Sementara pada *rs6992333* frekuensi alel orang Afrika paling banyak sekitar 89%, kemudian Amerika dan Eropa, dan paling sedikit di Asia sebanyak 14% saja. Namun pada *rs3764002* di Asia terbanyak sebesar 54% dan paling sedikit di Afrika.

c. Identifikasi Ekspresi Gen jaringan dari SNP yang terkait *Bipolar Disorder*

Ekspresi ketiga gen tersebut dalam jaringan dapat diperoleh di Portal GTEx. Dari ketiga data gen yang ada, FKBP2 diekspresikan paling tinggi di pituitary, tyroid dan endoserviks. PLEC diekspresikan di saraf, sel dan otot rangka. Untuk WSCD2 diekspresikan tinggi pada otak, tyroid dan esofagus.

Hasil dan Pembahasan

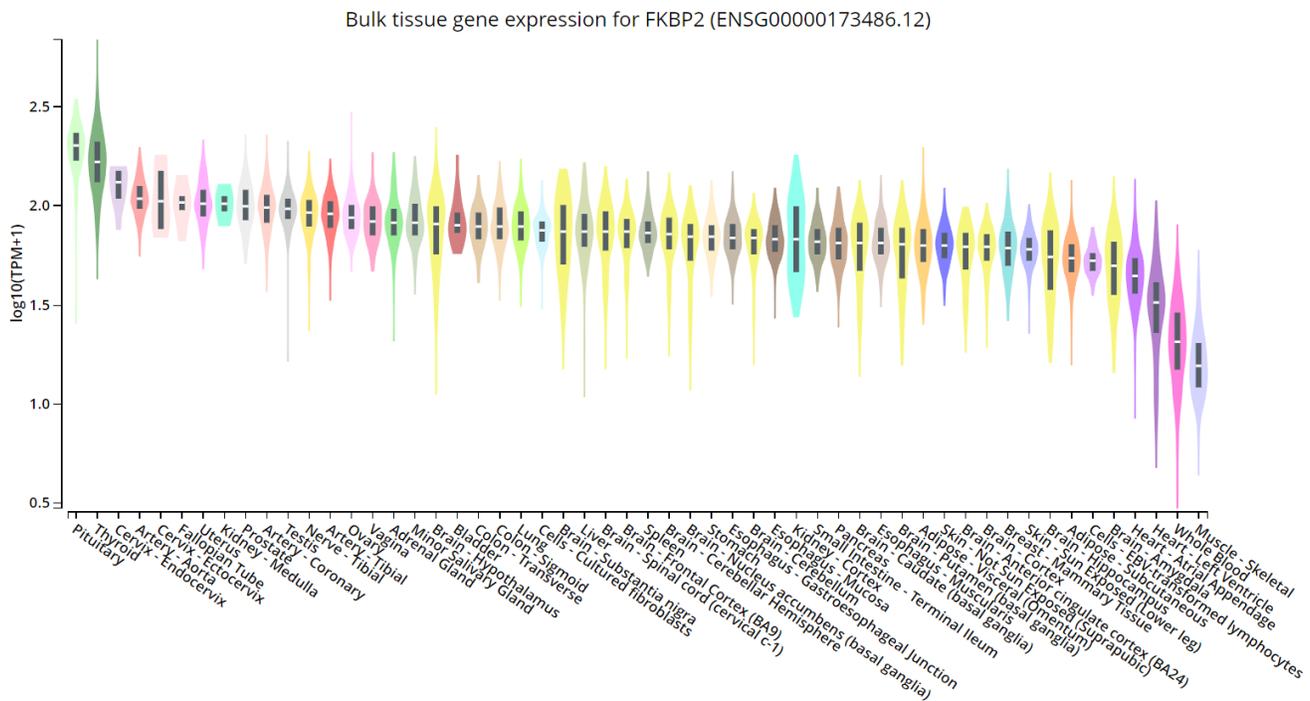
Bipolar Disorder, sebelumnya dikenal sebagai manik depresi merupakan penyakit mental yang ditandai dengan perubahan suasana hati, energi, tingkat aktivitas, dan konsentrasi yang tidak normal (Akiskal, 2002; Reinares et al., 2020). Perubahan ini dapat mempersulit penyelesaian tugas sehari-hari dan menjaga hubungan sosial. Penyebabnya bisa saja dari genetika, dimana keluarga yang memiliki gangguan bipolar memiliki resiko lebih tinggi menderita penyakit ini. Penyebab lain adalah lingkungan seperti stress, kesakitan serta tindakan kekerasan sering dikaitkan dengan perubahan mood seseorang (Kerner et al., 2013; Maramis M Margarita, 2022).

Berdasarkan penelusuran genomik dan data bioinformatik menggunakan beberapa laman penelusuran data genomik ditemukan cukup banyak katalog yang menguraikan tentang gen yang berkaitan dengan BD ini. Ada 1969 katalog yang ditemukan tersebut dan terdapat 1560 SNP yang berkaitan dengan BD. Namun setelah penyaringan ditemukan 3 gen (FKBP2, PLEC dan WSCD2) pada 3 SNP (*rs4672*, *rs6992333* dan *rs3764002*) dan dari tiga gen tersebut ditemukan ada dua gen yang bersifat *probably damaging* pada struktur protein (*rs6992333* dan *rs3764002*).

FKBP2

Beberapa neurotransmitter, hormon sangat penting dalam respon tubuh terhadap stress. Salah satu komponen penting dalam tubuh kita yang memberikan respon tersebut adalah hipotalamus pituitary adrena (HPA) (Malekpour et al., 2023). *FK506-binding protein 2* (KBP2) adalah gen pengkode protein yang ditemukan pada spesies manusia. Protein yang dikode oleh

gen ini adalah subset dari protein immunofilin, yang berfungsi dalam regulasi imunologi dan proses pembelahan sel yang memengaruhi pembelahan dan translasi protein. Selain itu, protein terkait kekebalan tubuh lainnya, termasuk AIF1, FOXO3, IRF3, CFHR4, IGLON5, FKBP2, dan PI3, juga menunjukkan hubungan yang signifikan dengan gangguan kejiwaan. Ini menunjukkan bahwa sebagian varian risiko kejiwaan dapat berkontribusi pada risiko penyakit dengan mengatur protein plasma yang berhubungan dengan kekebalan tubuh, memberikan bukti langsung yang menghubungkan risiko genetik gangguan kejiwaan dengan sistem kekebalan tubuh (Dang et al., 2023).



Gambar 1 Ekspresi Gen jaringan untuk gen FKBP2 menurut basis data GTEx Portal. TPM (Transcript Per Million)

Gen FKBP2 dengan SNP rs4672 ini terletak di kromosom 11 dengan sifat prediksi dalam mempengaruhi protein dalam kategori *benign* karena skor nya hanya 0.000. Hasil ini menunjukkan bahwa gen ini tidak berpotensi dalam merusak protein. Insiden kejadian pada seluruh benua di dunia memperlihatkan persentase yang sangat kecil dari 3-7% dari Benua Amerika dan Eropa dan ekspresi gennya terjadi terbanyak pada pituitary, tiroid dan endo serviks (Gambar 1). Benua Asia Timur tidak memperlihatkan prevalensi gen ini.

Jadi gen ini tidak berkontribusi langsung pada *BD* namun mempengaruhi sistem kekebalan tubuh yang berhubungan langsung dengan resiko genetika kejiwaan sesuai dengan pernyataan pada Dang et al., 2023. Namun, berdasarkan riset yang lain mengemukakan bahwa gen FKBP51 merupakan yang berpengaruh terhadap respon kejiwaan ini. Oleh karena itu, temuan dari penelitian ini menetapkan pentingnya FKBP51 sebagai target terapi yang menjanjikan untuk stres yang diinduksi karena gangguan kejiwaan (Malekpour et al., 2023). Dalam studi yang lain ditemukan pada FKBP5 dapat berhubungan dengan stres dan penyalahgunaan atau ketergantungan ganja (Misiak et al., 2017).

- Treatment, 2012, 2012–2014. <https://doi.org/10.1155/2012/525837>
5. Dang, X., Song, M., Lv, L., Yang, Y., & Luo, X.-J. (2023). Proteome-wide Mendelian randomization reveals the causal effects of immune-related plasma proteins on psychiatric disorders. *Human Genetics*, 142(6), 809–818. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02562-0>
 6. Function, N. (2020). PLEC Gene. Definitions, 1–4. <https://doi.org/10.32388/7phkzy>
 7. Kerner, B. (2014). Genetics of bipolar disorder. *Application of Clinical Genetics*, 7, 33–42. <https://doi.org/10.2147/TACG.S39297>
 8. Kerner, B., Rao, A. R., Christensen, B., Dandekar, S., Yourshaw, M., & Nelson, S. F. (2013). Rare Genomic Variants Link Bipolar Disorder with Anxiety Disorders to CREB-Regulated Intracellular Signaling Pathways. *Frontiers in Psychiatry*, 4(November), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00154>
 9. Malekpour, M., Shekouh, D., Safavinia, M. E., Shiralipour, S., Jalouli, M., Mortezanejad, S., Azarpira, N., & Ebrahimi, N. D. (2023). Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery. *Frontiers in Psychiatry*, 14(4). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1182345>
 10. Maramis M Margarita. (2022). Gangguan Bipolar dan Psikoedukasi.
 11. Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Sąsiadek, M. M., Moustafa, A. A., & Frydecka, D. (2017). Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Molecular Neurobiology*, 55(6), 5075–5100. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0708-y>
 12. Orrù, G., & Carta, M. G. (2018). Genetic Variants Involved in Bipolar Disorder, a Rough Road Ahead. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 14(1), 37–45. <https://doi.org/10.2174/1745017901814010037>
 13. Reinares, M., Martínez-Arán, A., & Vieta, E. (2020). Psychotherapy for bipolar disorders: An integrative approach. In *Psychotherapy for Bipolar Disorders: An Integrative Approach*. <https://doi.org/10.1017/9781108589802>
 14. Uher, R. (2014). Gene-environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in Psychiatry*, 5(MAY), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00048>
 15. Uher, R., & Zwickler, A. (2017). Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*, 16(2), 121–129. <https://doi.org/10.1002/wps.20436>
 16. Yakovchik, A. Y., Tolynyova, D. V., Kashtanova, D. A., Sutulova, E. R., Ivanov, M. V., Mamchur, A. A., Erema, V. V., Matkava, L. R., Terekhov, M. V., Rumyantseva, A. M., Blinova, O. I., Akinshina, A. I., Mitrofanov, S. I., Yudin, V. S., Makarov, V. V., Keskinov, A., Kraevoy, S. A., & Yudin, S. M. (2023). Genetics of psycho-emotional well-being: genome-wide association study and polygenic risk score analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 14(January), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1188427>