

Nama : Intania Mustofa
Instansi : Universitas Gadjah Mada
Fakultas/Prodi : Biologi/Biologi
Keterangan : Tugas Rangkuman Week 1

Transcriptomic Analysis and Laboratory Experiments Reveal Potential Critical Genes and Regulatory Mechanisms in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury

A. PENDAHULUAN

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh terhadap infeksi yang tidak terkontrol. Ginjal termasuk organ yang paling sering terdampak, sehingga menimbulkan kondisi *sepsis-associated acute kidney injury* (SA-AKI) yang memiliki konsekuensi serius. Namun, mekanisme pengaturan ekspresi gen yang mendasari patofisiologi ginjal pada SA-AKI masih belum sepenuhnya dipahami. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan mengidentifikasi gen-gen penting dan mekanisme molekuler yang berperan dalam SA-AKI menggunakan model tikus sepsis yang dibuat melalui metode cecal ligation and puncture (CLP).

B. RANGKUMAN

Penelitian ini menggunakan model sepsis pada tikus jantan galur C57BL/6 yang diinduksi melalui metode *cecal ligation and puncture* (CLP). Jaringan ginjal dikoleksi untuk analisis transkriptom menggunakan RNA-sequencing, diikuti dengan pemetaan gen, identifikasi gen dengan ekspresi diferensial, serta analisis pengayaan *Gene Ontology* dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*. Jaringan interaksi protein dibangun untuk mengidentifikasi gen hub, kemudian dilakukan prediksi dan konstruksi jaringan regulasi RNA yang melibatkan mikroRNA, long noncoding RNA, dan *competitive endogenous RNA*. Selain itu, regulator metilasi RNA m6A dianalisis secara komprehensif menggunakan pendekatan bioinformatika. Validasi hasil dilakukan melalui *quantitative real-time PCR* dan *Western blotting* pada jaringan ginjal tikus, serta uji fungsional *in vitro* menggunakan sel epitel tubulus ginjal TCMK-1 yang distimulasi lipopolisakarida.

Analisis RNA-sequencing mengidentifikasi ribuan gen yang mengalami perubahan ekspresi signifikan antara kelompok CLP dan sham, dengan pengayaan jalur biologis yang

terutama berkaitan dengan respons imun dan ferroptosis. Jalur ferroptosis teridentifikasi sebagai jalur paling dominan, dengan *Hmox1* berperan sebagai gen hub utama dalam jaringan interaksi protein. Analisis jaringan regulasi RNA menunjukkan adanya sumbu mmu-miR-7212-5p–*Hmox1*, dimana mmu-miR-7212-5p bertindak sebagai regulator negatif ekspresi *Hmox1*. Validasi eksperimental mengonfirmasi bahwa perubahan ekspresi gen hub utama konsisten dengan data sekuensing. Inhibisi mmu-miR-7212-5p meningkatkan ekspresi *Hmox1* serta menurunkan marker ferroptosis, stres oksidatif, dan mediator inflamasi pada model sel ginjal yang distimulasi lipopolisakarida.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa ferroptosis merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis cedera ginjal akut terkait sepsis, dengan *Hmox1* sebagai regulator sentral yang berperan protektif terhadap stres oksidatif dan inflamasi. Regulasi negatif *Hmox1* oleh mmu-miR-7212-5p mengindikasikan adanya mekanisme adaptif seluler dalam merespons kondisi sepsis, dimana penurunan ekspresi mikroRNA tersebut memungkinkan peningkatan *Hmox1* untuk menekan ferroptosis. Selain itu, keterlibatan regulator metilasi RNA m6A menunjukkan bahwa modifikasi epigenetik berperan dalam mengatur stabilitas dan ekspresi gen-gen kunci selama SA-AKI.

C. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ferroptosis merupakan mekanisme utama yang berperan dalam patogenesis cedera ginjal akut terkait sepsis. Gen *Hmox1* teridentifikasi sebagai regulator sentral dalam jalur ferroptosis dan berperan protektif terhadap stres oksidatif serta respons inflamasi pada jaringan ginjal. Regulasi negatif *Hmox1* oleh mmu-miR-7212-5p membentuk sumbu molekuler penting yang memengaruhi derajat ferroptosis dan inflamasi pada kondisi sepsis. Selain itu, perubahan pola ekspresi regulator metilasi RNA m6A mengindikasikan keterlibatan mekanisme epigenetik dalam pengaturan ekspresi gen-gen kunci selama SA-AKI.

DAFTAR PUSTAKA

Liu, B., Ao, S., Tan, F., Ma, W., Liu, H., Liang, H., Yang, X., & Chi, X. (2022). Transcriptomic analysis and laboratory experiments reveal potential critical genes and regulatory mechanisms in sepsis-associated acute kidney injury. *Annals of Translational Medicine*, 10(13), 737. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-845>

Ilustrasi made by ChatGPT:

