

Analisis Sindrom Progeria Menggunakan GEO2R

Pendahuluan

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) atau yang biasa disebut sindrom penuaan dini adalah kelainan genetik yang sangat langka dimana anak mengalami penuaan dini dengan sangat cepat karena terjadinya mutasi pada gen LMNA yang menghasilkan protein progerin, sedangkan pada individu normal yang dihasilkan ialah protein Lamin A. Biasanya gejala pada penderita mulai terlihat saat usia satu atau dua tahun. Beberapa gejala yang dapat diamati yakni tinggi dan berat badan lebih rendah dari individu normal, bola mata dan hidung menonjol, kulit seperti orang tua, dan rambut tidak tumbuh (botak).

Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi perbedaan ekspresi gen pada sel penderita HGPS dibandingkan dengan individu normal, sehingga dapat diketahui gen mana yang bermutasi dan menyebabkan penuaan yang sangat cepat.

Metode

Pada analisis ini digunakan dataset dengan kode GSE231761 dari database NCBI Gene Expression Omnibus. Saya memilih 14 sampel yang dikelompokan menjadi dua, kelompok pertama yaitu Normal yang berisi 8 sampel dari individu normal dan kelompok kedua yaitu syndrome yang berisi 6 sampel dari individu penderita HGPS. Analisis DEG (*Differentially Expressed Genes*) dilakukan menggunakan GEO2R dengan metode Benjamini & Hochberg (False Discovery Rate) untuk mengurangi kemungkinan munculnya data yang dianggap signifikan padahal tidak. Untuk menentukan gen mana yang berbeda secara signifikan, serta menentukan gen yang diekspresikan meningkat dengan nilai > 1 dan gen yang diekspresikan menurun < -1 digunakan *Adjusted P-Value* < 0.05 dan Log2 Fold Change (log2FC).

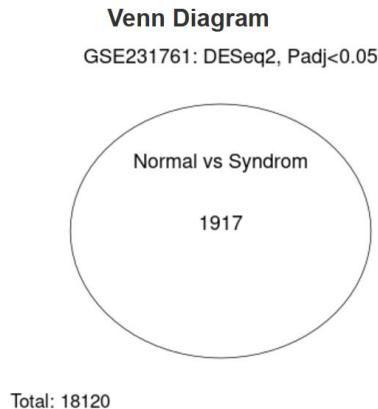
Dalam analisis ini saya melakukan pengulangan sebanyak 3 kali dengan menggunakan parameter yang sama, tujuannya untuk memastikan daftar gen teratas dan grafik menunjukkan pola yang konsisten sehingga didapatkan hasil yang konsisten dan akurat (Gambar 1).

Top differentially expressed genes ^(*)								
Download full table		Select columns						
GeneID	padj	pvalue	IfSE	stat	log2FoldChange	baseMean	Symbol	Description
29103	7.05e-139	3.91e-143	0.3173	25.47	8.083	725.8	DNAJC15	DnaJ heat shock prot...
2944	1.17e-49	1.30e-53	0.1808	15.41	2.787	391.5	GSTM1	glutathione S-transferase M1
100652770	1.59e-35	2.65e-39	0.1559	-13.12	-2.045	98.5	DSG2-AS1	DSG2 antisense RNA 1
1829	3.13e-33	6.94e-37	0.1533	-12.69	-1.946	3087.9	DSG2	desmoglein 2
10846	8.70e-33	2.41e-36	0.3735	-12.59	-4.702	557.6	PDE10A	phosphodiesterase 10A
8722	2.23e-28	7.41e-32	0.8651	11.75	10.161	451.6	CTSF	cathepsin F
23671	2.29e-24	8.88e-28	0.2183	-10.92	-2.384	172.6	TMEFF2	transmembrane protease, serine 2
4312	4.07e-21	1.81e-24	0.5062	10.21	5.168	26691.8	MMP1	matrix metalloproteinase 1
92521	1.08e-19	5.37e-23	0.4273	-9.87	-4.22	498.7	SPECC1	sperm antigen with cDNA clone BC032241
79974	4.88e-19	2.71e-22	0.201	9.71	1.952	3746.7	CPED1	cadherin like and PCP domain containing 1
.....

Gambar 1

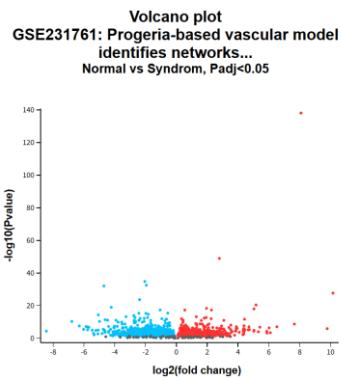
Hasil dan Interpretasi

Berdasarkan analisis terhadap dataset GSE231761 yang sudah dilakukan, hasil diagram venn menunjukkan bahwa dari total 18.120 gen yang terdeteksi, terdapat 1.917 gen yang terpengaruh secara signifikan oleh salah satu gen yaitu LMNA yang termutasi sehingga cara kerja 1.917 gen terganggu (Gambar 2).



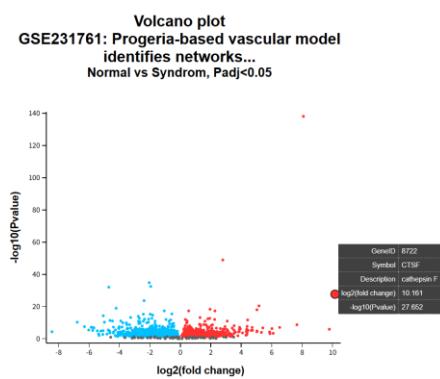
Gambar 2

Hasil volcano plot menunjukkan arah perubahan ekspresi gen yang dapat dikelompokkan menjadi up-regulated (meningkat) dan down-regulated (menurun). Pada volcano plot, titik berwarna abu menunjukkan gen yang tidak terpengaruh secara signifikan terhadap mutasi LMNA, titik berwarna merah menunjukkan gen yang lebih aktif atau berjumlah lebih banyak pada penderita progeria dari individu normal, dan titik biru menunjukkan gen yang menurun drastis pada penderita progeria (Gambar 3).

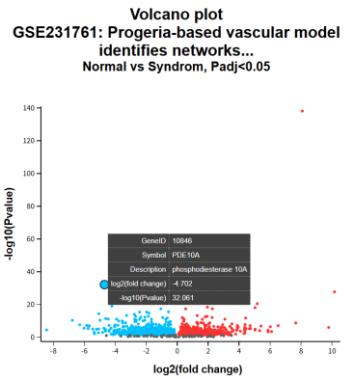


Gambar 3

Up-regulated ialah peningkatan ekspresi gen yang ditunjukkan oleh titik titik merah di kanan grafik pada volcano plot, semakin ke kanan letak titik maka semakin ekstrem peningkatannya. Contohnya CTSF yang mengalami peningkatan sangat ekstrem (Gambar 4). Down-regulated ialah penurunan ekspresi gen yang ditunjukkan oleh titik titik biru di kiri grafik pada volcano plot, semakin ke kiri letak titik maka semakin ekstrem penurunannya. Contohnya PDE10A yang mengalami penurunan (Gambar 5).



Gambar 4



Gambar 5

Banyaknya gen yang berubah menunjukkan bahwa sel penderita progeria tidak berfungsi dengan normal dan kehilangan fungsi memperbaiki diri sehingga sel cepat rusak dan mengalami penuaan dini, inilah yang menyebabkan anak-anak dengan sindrom progeria bisa mengalami gangguan kesehatan yang biasanya dialami oleh lansia, seperti kulit keriput, otot kaku, hingga kerusakan pembuluh darah menyebabkan penyakit jantung.

Kesimpulan

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa mutasi pada gen LMNA adalah penyebab utama terjadinya sindrom progeria, mutasi pada satu gen tersebut mempengaruhi 1.917 gen lain. Maka dari itu, sel yang berfungsi secara tidak normal dan tidak dapat melakukan perbaikan kemudian menyebabkan penuaan dini yang sangat cepat pada penderita progeria.

Referensi

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE231761> (dataset)

<https://www.mdpi.com/2227-9059/10/10/2440>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5195863/>

<https://www.alodokter.com/progeria>