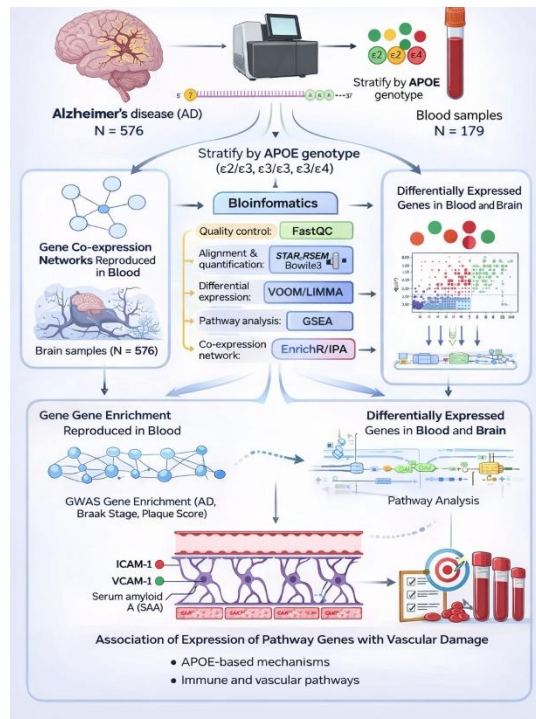


Blood and brain transcriptome analysis reveals *APOE* genotype-mediated and immunerelated pathways involved in Alzheimer disease



Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif dan memori. Faktor genetik terkuat yang diketahui adalah gen apolipoprotein E (*APOE*), khususnya alel ε4. Selain berperan dalam metabolisme lipid, *APOE* memengaruhi respons imun, proses inflamasi, serta integritas *blood–brain barrier* (BBB), yang disfungsi-nya berkontribusi terhadap terjadinya neuroinflamasi dan kerusakan neuron.

Sebagian besar penelitian transkriptom penyakit Alzheimer berfokus pada jaringan otak, meskipun keterbatasan akses terhadap jaringan

hidup mendorong pemanfaatan darah perifer sebagai sumber biologis alternatif yang lebih mudah diperoleh. Namun, keterkaitan molekuler antara profil transkriptom darah dan otak, khususnya dalam konteks genotipe *APOE*, masih belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, penelitian ini melakukan analisis terintegrasi transkriptom darah dan otak untuk mengidentifikasi gen, jalur biologis, serta jaringan koekspresi yang dimediasi oleh *APOE* pada penyakit Alzheimer.

Data transkriptom darah dan otak diperoleh dari basis data publik Gene Expression Omnibus (GEO) NCBI dengan kriteria ketersediaan genotipe *APOE*, status klinis penyakit Alzheimer dan metadata lengkap. Analisis ekspresi gen diferensial dilakukan untuk mengidentifikasi gen yang berbeda secara signifikan antar kelompok genotipe *APOE* pada masing-masing jaringan, dengan penerapan koreksi pengujian berganda. Analisis data RNA-seq, menggunakan FastQC untuk pengendalian mutu data, STAR serta Bowtie2/RSEM untuk pemetaan dan kuantifikasi ekspresi gen, serta VOOOM/LIMMA untuk analisis diferensial ekspresi. Selanjutnya, *gene set enrichment analysis* dilakukan untuk mengidentifikasi jalur biologis yang terlibat. Analisis jaringan ko-ekspresi gen dilakukan menggunakan WGCNA

untuk menilai pelestarian modul gen antara jaringan darah dan otak. Interpretasi jalur biologis dan pembentukan subnetwork genetik dilakukan menggunakan EnrichR dan Ingenuity Pathway Analysis.

Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan profil transkriptom yang bermakna pada jaringan darah dan otak berdasarkan genotipe *APOE*, terutama pada individu pembawa alel $\epsilon 4$. Sejumlah gen yang berkaitan dengan respons imun dan inflamasi, seperti *INPP5D* dan *HLA-DQA1*, memperlihatkan pola ekspresi yang konsisten pada kedua jaringan. Analisis pengayaan jalur biologis menunjukkan bahwa jalur imun bawaan, aktivasi mikroglia, serta proses inflamasi merupakan jalur yang dominan pada kelompok pembawa alel $\epsilon 4$.

Analisis jaringan koekspresi gen mengidentifikasi beberapa modul gen pada jaringan otak yang menunjukkan tingkat konservasi tinggi pada jaringan darah. Modul-modul tersebut berasosiasi signifikan dengan genotipe *APOE* dan status penyakit Alzheimer, serta terutama terlibat dalam regulasi respons imun, fungsi vaskular, dan pemeliharaan integritas BBB. Selain itu, analisis korelasi menunjukkan hubungan signifikan antara ekspresi gen dan protein penanda cedera vaskular, seperti ICAM-1, VCAM-1, dan serum amyloid A (SAA), khususnya pada pembawa alel $\epsilon 4$. Temuan ini menegaskan peran disfungsi vaskular dan gangguan BBB dalam patogenesis penyakit Alzheimer.

Analisis transkriptom darah dan otak dengan stratifikasi genotipe *APOE* menunjukkan bahwa genotipe *APOE*, khususnya alel $\epsilon 4$, berperan penting dalam modulasi respons imun dan vaskular pada penyakit Alzheimer. Konsistensi perubahan ekspresi gen antara darah dan otak mendukung potensi darah perifer sebagai sumber biomarker molekuler. Namun, keterbatasan penggunaan data transkriptom bulk menuntut validasi lanjutan menggunakan pendekatan resolusi tinggi dan studi eksperimental.

Daftar Pustaka

Panitch, R., Hu, J., Xia, W., Bennett, D. A., Stein, T. D., Farrer, L. A., and Jun, G. R. (2022). Blood and brain transcriptome analysis reveals *APOE* genotype-mediated and immunerelated pathways involved in Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), Article 30. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00975-z>