

Identifikasi Gen yang Terekspresi secara Diferensial pada Sel T CD4⁺ Terinfeksi HIV Menggunakan Dataset GSE6740 Berbasis GEO2R

Pendahuluan

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan lentivirus yang termasuk dalam famili *Retroviridae* yang dapat menyebabkan AIDS. HIV menargetkan dan menyerang sistem kekebalan tubuh, terutama limfosit T CD4⁺. Untuk dapat menginfeksi sel secara efektif, HIV memerlukan adanya reseptor CD4 serta koreseptor kemokin, yaitu CCR5 atau CXCR4 yang terdapat pada permukaan sel inang. Proses infeksi ini pada akhirnya menyebabkan kematian sel inang, sehingga secara konsisten mengakibatkan penurunan jumlah limfosit T CD4⁺. Mengingat limfosit T CD4⁺ berperan sebagai pengendali utama sistem imun adaptif, kurangnya sel ini secara signifikan melemahkan pertahanan tubuh dan memicu perkembangan infeksi menuju tahap *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) (Masenga et al, 2023).

Pada tingkat molekuler, infeksi HIV menyebabkan perubahan signifikan dalam pola ekspresi gen sel inang. Interaksi antara protein virus, seperti gp120 dan gp41, dengan reseptor CD4 serta koreseptor CCR5 atau CXCR4 memicu aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler. Aktivasi ini kemudian menginduksi ekspresi gen-gen yang terlibat dalam respons imun bawaan, terutama gen yang distimulasi oleh interferon (interferon-stimulated genes/ISGs), sitokin proinflamasi, dan molekul yang berperan dalam mekanisme antivirus (Judge et al, 2020). Di sisi lain, HIV secara aktif memodulasi ekspresi gen sel inang untuk mendukung proses replikasinya. Virus memanfaatkan faktor transkripsi dan enzim seluler guna memperlancar transkripsi serta translasi materi genetiknya. Akibatnya, gen yang berperan dalam regulasi siklus sel, apoptosis, dan metabolisme dapat mengalami perubahan ekspresi.

Analisis ekspresi gen melalui pendekatan transcriptomics memungkinkan identifikasi gen-gen yang mengalami perubahan signifikan akibat infeksi HIV. Data ekspresi gen publik yang tersedia pada *Gene Expression Omnibus* (GEO) dapat dimanfaatkan untuk melakukan analisis *Differentially Expressed Genes* (DEGs). Melalui pendekatan ini, diharapkan dapat memperoleh gambaran gen yang mengalami peningkatan (*up-regulated*) maupun penurunan (*down-regulated*) ekspresi akibat infeksi HIV.

Metode

Profil ekspresi gen dikarakterisasi dari basis data *Gene Expression Omnibus* (GEO) dengan ID: GSE6740. Dataset tersebut terdiri dari 40 sampel dari berbagai tahap infeksi HIV,

yaitu individu tidak terinfeksi HIV, infeksi HIV non progresif, kronis, dan akut dengan target sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Namun dalam analisis ini dipilih dua kondisi pada sel T CD4⁺ untuk dibandingkan yaitu, grup 1 (sel CD4⁺ T dari individu dengan infeksi HIV fase akut) dan grup 2 (sel CD4⁺ T dari individu yang tidak terinfeksi HIV).

Analisis *Differentially Expressed Genes* (DEGs) dilakukan menggunakan GEO2R yang tersedia pada platform GEO dan menggunakan metode statistik *limma (Linear Models for Microarray Data)*. Gen dinyatakan sebagai gen yang terekspresi secara diferensial (DEGs) apabila memenuhi kriteria *adjusted p-value* (FDR) < 0,05 dan $|\log_2 \text{Fold Change} (\log_2\text{FC})| \geq 1$. Gen dengan nilai log2FC positif dikategorikan sebagai *up-regulated*, sedangkan gen dengan nilai log2FC negatif dikategorikan sebagai *down-regulated*. Untuk memastikan konsistensi hasil, analisis dilakukan sebanyak tiga kali dengan alur yang sama.

Hasil dan Interpretasi

Analisis DEGs dilakukan pada dataset GSE6740 dengan membandingkan sel CD4⁺ T dari individu dengan infeksi HIV fase akut dan individu tidak terinfeksi sebagai kontrol. Dari total 22.274 probe yang dianalisis menggunakan GEO2R, diperoleh 4 gen yang memenuhi kriteria signifikansi (*adjusted p-value* < 0,05 dan $|\log_2 \text{Fold Change}| \geq 1$). Dari keempat gen tersebut, tiga gen mengalami peningkatan ekspresi (*up-regulated*), yaitu ASPM, NEK2, dan IFI44L, sedangkan satu gen mengalami penurunan ekspresi (*down-regulated*), yaitu LRP12. Hasil tersebut ditunjukkan oleh Tabel 1.

Tabel 1. Analisis DEGs pada sel CD4⁺ yang terinfeksi HIV

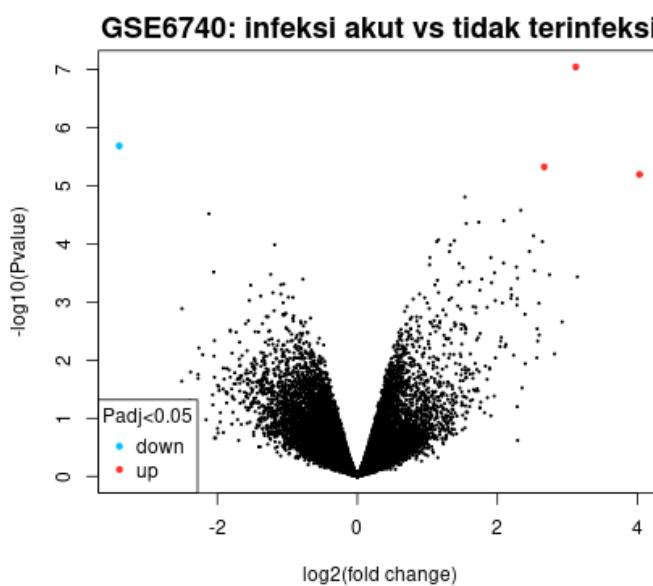
Gene	log2FC	adj.P.Val	Arah
ASPM	+3.12	0.00201	Up
NEK2	+2.67	0.03516	Up
IFI44L	+4.03	0.03558	Up
LRP12	-3.40	0.02287	Down

Gen dengan peningkatan ekspresi paling tinggi adalah IFI44L (log2FC +4,03). IFI44L merupakan interferon-stimulated gene (ISG) yang diinduksi oleh interferon tipe I dan berperan dalam respons antiviral. Aktivasi gen ini menunjukkan bahwa pada fase akut infeksi HIV terjadi stimulasi jalur interferon tipe I sebagai bagian dari sistem imun bawaan. Produksi interferon tipe I merupakan respons awal terhadap infeksi virus dan berfungsi menginduksi ekspresi berbagai gen antiviral untuk membatasi replikasi virus (Schoggins & Rice, 2011). Dengan demikian, peningkatan IFI44L konsisten dengan karakteristik imunologis fase akut yang ditandai oleh produksi interferon yang tinggi.

Selain itu, gen ASPM ($\log_2\text{FC}$ +3,12) dan NEK2 ($\log_2\text{FC}$ +2,67) juga mengalami peningkatan ekspresi. Kedua gen ini berperan dalam regulasi siklus sel dan pembelahan sel. Peningkatan ekspresi gen terkait proliferasi dapat mencerminkan aktivasi dan ekspansi sel imun selama fase akut infeksi. Aktivasi sel T merupakan bagian dari respons imun adaptif terhadap HIV, yang terjadi bersamaan dengan lonjakan viral load pada fase awal infeksi (Borrow et al., 1994).

Sebaliknya, gen LRP12 mengalami penurunan ekspresi signifikan ($\log_2\text{FC}$ -3,40). Meskipun perannya dalam infeksi HIV belum sepenuhnya terkarakterisasi, penurunan ekspresi gen ini dapat menunjukkan adanya modulasi jalur sinyal tertentu selama infeksi. Virus HIV diketahui mampu memodifikasi lingkungan intraseluler untuk mendukung replikasinya, termasuk melalui gen host tertentu. Dengan demikian, down-regulation LRP12 dapat mencerminkan bagian dari interaksi kompleks antara virus dan sel inang.

Distribusi ekspresi gen divisualisasikan dalam bentuk volcano plot yang menunjukkan pemisahan yang jelas antara gen yang mengalami peningkatan dan penurunan ekspresi. Sebagian besar gen terkonsentrasi di bagian tengah bawah grafik, menandakan tidak adanya perubahan signifikan, sementara gen-gen signifikan berada pada bagian ekstrem kiri dan kanan atas grafik. Pola ini menegaskan bahwa hanya gen dengan perubahan ekspresi besar dan signifikansi tinggi yang lolos kriteria seleksi. Visualisasi tersebut disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Volcano plot yang menunjukkan distribusi ekspresi gen

Secara keseluruhan, volcano plot tidak hanya memperlihatkan jumlah gen yang terdiferensiasi secara signifikan, tetapi juga menggambarkan besarnya dampak infeksi terhadap profil transkriptom sel $CD4^+$ T. Pola distribusi ini mendukung adanya perubahan molekuler

yang luas sebagai respons terhadap infeksi HIV sekaligus strategi virus dalam memanipulasi mesin seluler inang.

Kesimpulan

Analisis DEGs pada dataset GSE6740 menunjukkan bahwa infeksi HIV fase akut pada sel CD4⁺ T menyebabkan perubahan ekspresi gen yang selektif. Sebanyak 4 gen teridentifikasi sebagai DEGs dengan kriteria signifikansi adj p < 0,05 dan |log2FC| ≥ 1. Gen IFI44L muncul sebagai gen dengan peningkatan ekspresi paling menonjol, mengindikasikan aktivasi jalur interferon sebagai respons utama terhadap infeksi HIV pada fase akut. Hasil yang konsisten pada tiga kali replikasi menunjukkan bahwa analisis ini stabil. Meskipun jumlah gen signifikan terbatas, gen-gen yang teridentifikasi memiliki relevansi biologis yang kuat terhadap mekanisme pertahanan antiviral.

Daftar Pustaka

- Borrow, P., Lewicki, H., Hahn, B. H., Shaw, G. M., & Oldstone, M. B. (1994). Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Journal of virology*, 68(9), 6103–6110. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.9.6103-6110.1994>
- Judge, M., Parker, E., Naniche, D., & Le Souëf, P. (2020). Gene Expression: the Key to Understanding HIV-1 Infection?. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 84(2). <https://doi.org/10.1128/MMBR.00080-19>
- Masenga, S. K., Mweene, B. C., Luwaya, E., Muchaili, L., Chona, M., & Kirabo, A. (2023). HIV–Host Cell Interactions. *Cells*, 12(10), 1351. <https://doi.org/10.3390/cells12101351>
- Schoggins, J. W., & Rice, C. M. (2011). Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Current opinion in virology*, 1(6), 519–525. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.008>