

Blood and brain transcriptome analysis reveals APOE genotype-mediated and immune-related pathways involved in Alzheimer disease

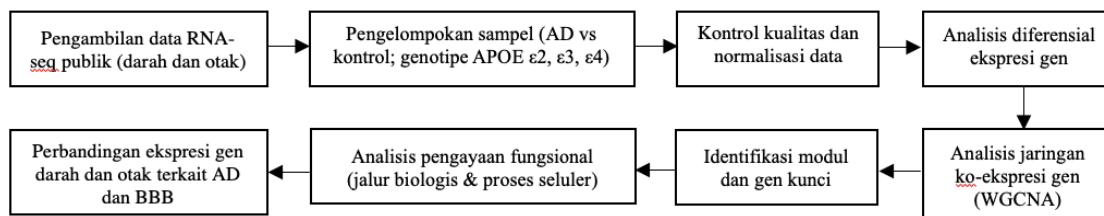
PENDAHULUAN

Alzheimer's disease (AD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai oleh akumulasi plak amiloid dan neurofibrillary tangles, namun bukti terkini menunjukkan bahwa perubahan molekuler pada AD juga dapat terdeteksi di luar otak, termasuk dalam darah. Sejumlah studi mengindikasikan bahwa gangguan vaskular dan disfungsi blood-brain barrier (BBB) berperan penting dalam progresi AD, serta dipengaruhi secara kuat oleh faktor genetik, khususnya genotipe apolipoprotein E (APOE), di mana alel $\epsilon 4$ meningkatkan risiko AD sementara $\epsilon 2$ bersifat protektif. Meskipun analisis transcriptomics telah banyak digunakan untuk mempelajari mekanisme AD di otak, keterkaitan antara profil ekspresi gen di darah dan otak, terutama berdasarkan variasi genotipe APOE, masih belum dipahami secara menyeluruh. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara terintegrasi ekspresi gen pada darah dan otak individu dengan dan tanpa AD dengan mempertimbangkan perbedaan genotipe APOE, guna mengidentifikasi gen dan jalur biologis yang berhubungan dengan patologi AD serta gangguan vaskular dan BBB.

ISI

A. Metode

Penelitian ini menggunakan pendekatan transcriptomics berbasis bioinformatika dengan menganalisis data RNA-sequencing (RNA-seq) publik dari sampel darah dan jaringan otak individu dengan Alzheimer's disease (AD) serta kontrol, yang dikelompokkan berdasarkan genotipe apolipoprotein E (APOE). Data diproses melalui tahapan kontrol kualitas dan normalisasi, kemudian dianalisis untuk mengidentifikasi perbedaan ekspresi gen antara kelompok AD dan kontrol. Selanjutnya, analisis Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA) digunakan untuk mengidentifikasi modul dan gen kunci yang berkaitan dengan status penyakit, genotipe APOE, serta gangguan vaskular dan blood-brain barrier (BBB), yang kemudian ditelaah melalui analisis pengayaan fungsional untuk mengungkap jalur biologis yang terlibat dan keterkaitan ekspresi gen antara darah dan otak pada patologi Alzheimer's disease.

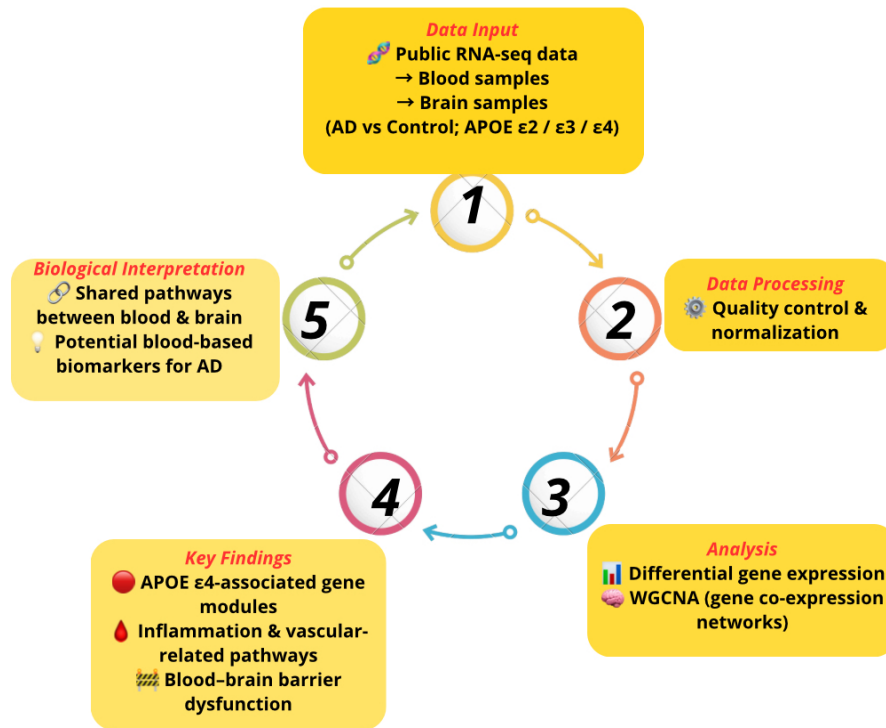


Gambar 1. Skema kerja

B. Hasil dan Pembahasan

Analisis transcriptomics menunjukkan adanya perbedaan ekspresi gen yang konsisten antara individu dengan Alzheimer's disease (AD) dan kontrol pada jaringan otak dan darah, dengan pengaruh kuat dari genotipe apolipoprotein E (APOE). Pada jaringan otak, khususnya pada pembawa alel APOE $\epsilon 4$, perubahan ekspresi gen terutama berkaitan dengan proses peradangan, fungsi vaskular, dan disfungsi blood-brain barrier (BBB), yang menegaskan peran APOE $\epsilon 4$ dalam meningkatkan kerentanan terhadap patologi AD.

Analisis jaringan ko-ekspresi gen mengidentifikasi modul gen yang berasosiasi dengan status AD dan genotipe APOE, yang didominasi oleh gen-gen terkait respons imun dan integritas pembuluh darah. Modul yang berhubungan dengan APOE $\epsilon 4$ menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan penanda cedera vaskular dibandingkan genotipe lain, sementara APOE $\epsilon 2$ cenderung menunjukkan pola yang lebih protektif. Pada sampel darah, meskipun perubahan ekspresi gen lebih terbatas, ditemukan kesamaan jalur biologis dengan jaringan otak, terutama yang terkait dengan peradangan dan fungsi vaskular. Keselarasan ini menunjukkan bahwa perubahan molekuler di darah dapat mencerminkan proses patologis di otak, sehingga berpotensi dimanfaatkan sebagai biomarker non-invasif untuk Alzheimer's disease.



Gambar 2. Ilustrasi Metode dan Hasil

PENUTUP

Penelitian ini menunjukkan bahwa Alzheimer's disease tidak hanya melibatkan perubahan molekuler di otak, tetapi juga tercermin pada profil ekspresi gen di darah, dengan pengaruh kuat dari genotipe apolipoprotein E (APOE). Analisis transcriptomics terintegrasi mengungkap keterkaitan antara peradangan, gangguan vaskular, dan disfungsi blood-brain barrier (BBB) sebagai komponen penting dalam patologi AD, terutama pada pembawa alel APOE ε4. Keselarasan jalur biologis antara darah dan otak menegaskan potensi biomarker berbasis darah untuk deteksi dini dan pemantauan risiko Alzheimer's disease. Secara keseluruhan, pendekatan ini memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme AD serta membuka peluang pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang menargetkan aspek vaskular dan genetik penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

Panitch, R., Hu, J., Xia, W., Bennett, D. A., Stein, T. D., Farrer, L. A., & Jun, G. R. (2022). Blood and brain transcriptome analysis reveals APOE genotype-mediated and immune-related pathways involved in Alzheimer disease. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 30.