

Identifikasi Kandidat Target Obat *Ulcerative Colitis* (UC) Menggunakan Pendekatan Bioinformatika Menuju *Precision Medicine*

Rahman Sianu^{1*}, Miftahul Jannah², Ariesa Mauri³, Putri Ayu L⁴, Eka Yuni N.⁵, Annisa Pratiwi G⁶

^{1,2}Fakultas Ilmu Kesehatan, Program Studi Farmasi, Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

³Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Kesehatan Al-Fatah Bengkulu, Indonesia

^{4,6}Fakultas Farmasi, Program Studi Ilmu Kesehatan, Universitas Kartamulia Purwakarta, Indonesia
sianurahman977@gmail.com

ABSTRACT

Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammation of the lining of the digestive tract, primarily in the rectum and colon. Genetics is a factor in the occurrence of UC. This becomes a challenge in finding new drugs to treat the disease based on certain genes. So, the aim of this research is to identify candidate therapeutic targets in UC. We used the Genomic-Wide Association Studies (GWAS) catalog to collect data on gene variations associated with UC and then identified missense genes as target genes in this study using HaploReg v4.2. The final stage, to determine the pharmacological action of drugs on the target genes, we used Drugbank and the Drug-Gene Interaction database (DGIdb). Our analysis yielded 760 SNPs associated with UC disease. In the next stage, score classification was performed based on six functional annotations including Missense, cis-eQTL, Biological Process, Cellular Component, Molecular Function, and KEGG Molecular Pathway. Based on these annotation criteria, 16 genes with a score ≥ 2 were identified, namely PRKCQ, TLR4, IFIH1, CARD9, TYK2, CD6, NOD2, PLCG2, SMAD3, FCGR2A, IL-23R, SH2B3, IL-17REL, FUT2, GSDMB, and IL-7R. These genes became biomarkers and drug targets in this study. From the 16 genes, 83 drugs were obtained using the Drugbank and DGIdb databases. However, there are 4 drugs that can be proposed as candidates for the treatment of UC disease, namely tamoxifen (PRKCQ Inhibitor), cyclobenzaprine (TLR4 Inhibitor), benzoyl peroxide (PRKCQ Inhibitor), and pazopanib (SH2B3 Inhibitor). These drugs are candidates for UC therapy because they have not yet been tested either preclinically or clinically for the indication of ulcerative colitis. This genomic analysis significantly aids in identifying genes closely associated with UC and provides insights for defining important targets in new drug discovery. Therefore, further exploration and research related to these drugs are crucial, offering a promising path to advance UC treatment strategies.

Keywords: *Bioinformatics, Drug Repurposing, GWAS Catalog, Inflammatory Bowel Disease (IBD), Ulcerative Colitis (UC)*

ABSTRAK

Kolitis Ulserativa (UC) adalah peradangan kronis pada lapisan saluran pencernaan, terutama di rektum dan kolon. Genetika adalah faktor dalam terjadinya UC. Hal ini menjadi tantangan dalam menemukan obat baru untuk mengobati penyakit berdasarkan gen tertentu. Jadi, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi kandidat target terapeutik dalam UC. Kami menggunakan katalog *Genomic-Wide Association Studies* (GWAS) untuk mengumpulkan data mengenai variasi gen yang terkait dengan UC dan kemudian mengidentifikasi gen yang mengalami *missense* sebagai gen target dalam penelitian ini menggunakan HaploReg v4.2. Tahap terakhir, untuk menentukan aksi farmakologis obat pada gen target, kami menggunakan *Drugbank* dan *Drug-Gene Interaction database* (DGIdb). Analisis kami menghasilkan 760 SNP yang terkait dengan penyakit UC. Pada tahap berikutnya, klasifikasi skor dilakukan berdasarkan Enam Anotasi

Fungsional termasuk *Missense*, *cis-eQTL*, Proses Biologis, Komponen Seluler, Fungsi Molekuler, dan Jalur Molekuler KEGG. Berdasarkan kriteria anotasi ini, 16 gen dengan skor ≥ 2 diidentifikasi, yaitu *PRKCQ*, *TLR4*, *IFIH1*, *CARD9*, *TYK2*, *CD6*, *NOD2*, *PLCG2*, *SMAD3*, *FCGR2A*, *IL-23R*, *SH2B3*, *IL-17REL*, *FUT2*, *GSDMB*, dan *IL-7R*. Gen-gen tersebut menjadi biomarker dan target obat pada penelitian ini. Dari 16 gen Terdapat 83 obat yang diperoleh menggunakan *Drugbank* dan *DGIdb database*. Namun, terdapat 4 obat yang dapat diusulkan sebagai kandidat obat untuk pengobatan penyakit UC yaitu tamoksifen (Inhibitor *PRKCQ*), cyclobenzaprine (Inhibitor *TLR4*), benzoyl peroxide (Inhibitor *PRKCQ*), dan pazopanib (Inhibitor *SH2B3*). Obat-obat ini adalah kandidat untuk terapi UC karena belum diuji baik secara praklinis maupun klinis untuk indikasi penyakit colitis ulserativa. Analisis genomik ini secara signifikan membantu dalam mengidentifikasi gen-gen yang erat kaitannya dengan UC dan memberikan wawasan untuk mendefinisikan target-target penting dalam penemuan obat baru. Oleh karena itu, eksplorasi dan penelitian lebih lanjut terkait dengan obat-obatan ini sangat penting, menawarkan jalur yang menjanjikan untuk memajukan strategi pengobatan UC.

Kata kunci: Bioinformatika, *Drug Repurposing*, *GWAS Catalog*, *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*, Kolitis Ulserativa

PENDAHULUAN

Ulcerative Colitis (UC) merupakan suatu inflamasi kronik yang terjadi pada lapisan saluran cerna terutama pada rektum dan kolon (L. Du & Ha, 2020). Faktor penyebab UC meliputi gangguan genetik, kerusakan epitel usus, gangguan sistem imun, infeksi dan faktor lingkungan (Keshteli *et al.*, 2019). Penyakit yang berkepanjangan juga dapat menyebabkan komplikasi terjadinya kanker kolon (Welsh *et al.*, 2023). Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada 504 pasien kanker kolon memiliki riwayat UC selama 10 tahun sebesar 1% (95% *Confidence Interval [CI]*, 0% – 2%), 20 tahun sebesar 3% (95% *CI*, 1% – 5%), dan 30 tahun sebesar 7% (95% *CI*, 4% – 10%) (Selinger *et al.*, 2014).

Prevalensi kasus UC di dunia sangat bervariasi diantaranya di benua Afrika tercatat angka tertinggi terjadi di Algeria sekitar 10,57/100.000 orang per tahun, benua Eropa tercatat angka tertinggi terjadi di Norwegia sekitar 505/100.000 orang per tahun (Ng *et al.*, 2017). Berdasarkan The Japan Medical Data Center (JMDC), negara Jepang (Asia) tercatat 56/100.000 orang (95% *CI* 5.0 – 98.0) dan di Amerika berdasarkan The *IBM Commercial Claims and Encounters (CCA)* tercatat 199.6/100.000 orang (95% *CI* 157.9 – 232.9) (Yamazaki *et al.*, 2023). Sementara, studi epidemiologi terkait UC di Indonesia masih

jarang dilakukan. Berdasarkan laporan dari Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang 1 2 terdapat 176 orang pasien dengan diagnosis UC dan prevalensi UC pada rentan waktu 2010 sampai dengan 2014 sekitar 8,2% (Mustika *et al.*, 2016).

Standar terapi UC yaitu 5 – Aminosalisilat (Mesalamine dan Sulfasalazin) dan Kortikosteroid. Alternatif terapi yang dapat digunakan adalah Cyclosporine dan Tacrolimus (Calcineurin Inhibitor), Infliximab, Adalimumab, dan Golimumab (Anti TNF- α), Azathioprine dan Mercaptoprine (anti Metabolit Purin) dan Tofacitinib (Janus Kinase Inhibitor). Obat - obat ini digunakan pada kasus kekambuhan dengan terapi kortikosteroid (Burri *et al.*, 2020; Cohen & Rubin, 2021; Magro *et al.*, 2017; Spinelli *et al.*, 2022). Terdapat study yang menyatakan bahwa penggunaan Kortikosteroid seperti budesonide dan prednisolone tidak menunjukkan hasil yang signifikan dalam mencegah kekambuhan dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, penggunaan obat ini dalam jangka panjang memberikan risiko terjadinya efek samping (Ran *et al.*, 2021). Sehingga penggunaan terapi biologis yang presisi menjadi terapi alternatif untuk kasus tersebut. Namun, beberapa pasien yang menggunakan terapi biologis pada kasus akut maupun terapi pemeliharaan tidak menunjukkan respon yang baik dalam mengatasi UC (Ma *et al.*, 2019).

Secara umum pengobatan terdahulu menggunakan pendekatan satu obat untuk semua pasien (*one dose fits all approach*) dalam mengobati penyakit tertentu. Hal ini menjadi permasalahan dikarenakan munculnya 3 respon pada pasien yang berbeda dan berisiko terjadinya efek samping obat. Perbedaan ras, gender, variasi genetik, lingkungan, umur, komorbid dan lain-lain menjadi faktor yang berkontribusi dalam keberhasilan terapi. Pada era digital seperti sekarang telah memberikan kemudahan bagi peneliti untuk menemukan potensi kandidat obat untuk indikasi baru dari obat lama yang telah disetujui (*Drug Repositioning*) melalui pendekatan bioinformatika. Salah satu aplikasi pendekatan ini adalah identifikasi kandidat obat pada gen target tertentu dalam penentuan terapi yang tepat (*Precision Medicine*) sehingga tercapainya tepat obat (*right drug*) untuk tepat pasien (*right patient*) di waktu yang tepat (*right time*) (Ramsey *et al.*, 2020). Database yang dapat digunakan dalam pendekatan ini adalah dengan menggunakan *Genomic-Wide Association Studies* (GWAS) catalog database untuk mengidentifikasi gen-gen yang berkontribusi dalam terjadinya UC (Naithani *et al.*, 2021).

Berdasarkan analisis Bibliometrik terkait Study Genomik pada UC yang kami lakukan dengan rentan waktu dari tahun 2000 sampai dengan 2023 menunjukkan peningkatan paling tinggi pada tahun 2022. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian terkait tema tersebut menarik untuk dilakukan. Selain itu, kolaborasi antar Negara yang kami peroleh menunjukkan kolaborasi antar Negara didominasi oleh negara-negara maju seperti Amerika Serikat pada posisi pertama dan Eropa. Untuk Asia didominasi oleh Jepang dan China. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia masih kurang berkontribusi dalam kolaborasi antar negara dalam 4 penelitian sehingga perlu peningkatan penelitian yang bertaraf internasional agar dapat bersaing dengan negara di Asia Tenggara maupun Internasional. Berdasarkan penjelasan di atas maka tujuan secara umum dari penelitian ini adalah untuk memberikan kontribusi peneliti

dalam penulisan artikel terkait indentifikasi kandidat target obat untuk penyakit UC melalui pendekatan bioinformatika.

METODOLOGI

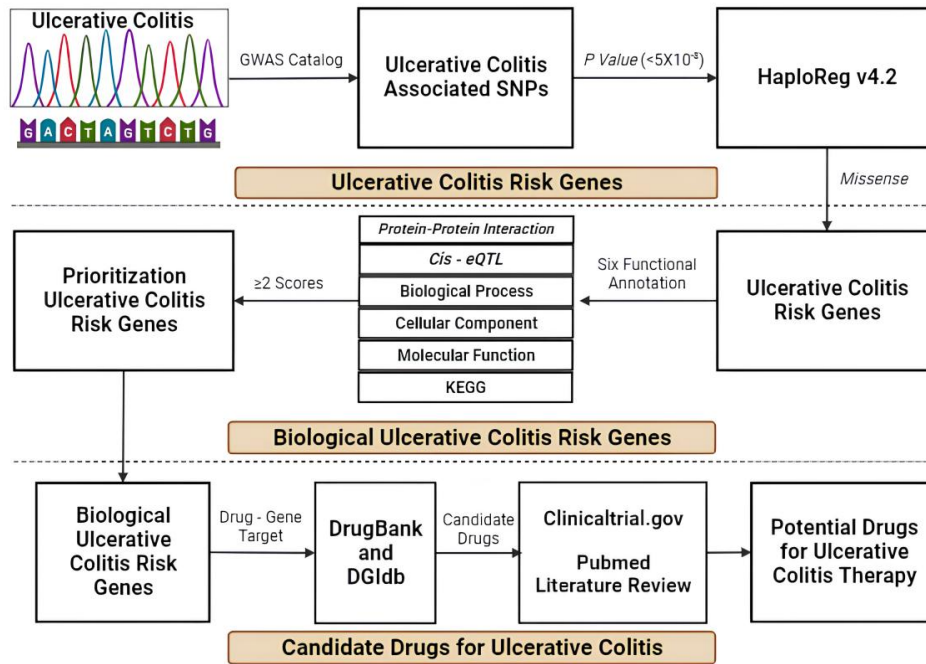
Penelitian ini berjudul "Identifikasi Kandidat Target Obat Ulcerative Colitis (UC) Menggunakan Pendekatan Bioinformatika Menuju Precision Medicine" yang merupakan penelitian non – eksperimental. Metode dalam penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika untuk mengidentifikasi gen yang berisiko terhadap penyakit UC dan juga mengidentifikasi obat yang berpotensi digunakan untuk penyakit UC.

Pada penelitian ini, sumber data diperoleh dari:

- a. Database GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/GWAS/>) dengan mencari *SNP* yang terkait dengan penyakit UC.
- b. *Haploreg* (<https://pubs.broadinstitute.org>) untuk menentukan *SNP* yang mengalami *missense*.
- c. *Webgestalt* (<https://www.webgestalt.org/>) memberikan informasi terkait ekspresi gen pada jaringan, *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) berdasarkan nilai FDR (<0,05), Gene Ontology meliputi *Biological Process*, *Cellular Component* dan *Molecular Function* dengan kriteria nilai FDR <0,05.
- d. STRING database (<https://string-db.org/>) memberikan informasi terkait interaksi antar protein yang berhubungan penyakit UC dengan kriteria nilai *p value* (<0,05).
- e. *Drug Gene Interaction Database* (<https://www.dgidb.org/>) memberikan informasi interaksi antara obat dengan gen target yang potensial dapat menjadi kandidat obat. Pada tahap ini kandidat obat berfokus pada obat-obat yang telah di *approved*.
- f. *DrugBank* (<https://go.drugbank.com/>) memberikan informasi terkait aksi farmakologi obat yang menjadi kandidat obat pada gen spesifik. *DrugBank* juga telah terintegrasi dengan *Clinicaltrial.gov* sehingga dapat menentukan indikasi lain dari kandidat obat yang telah dilakukan uji klinis.

- g. *ClinicalTrial.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>) memberikan informasi terkait fase uji klinis dan hasil uji klinis dari kandidat obat tersebut untuk indikasi tertentu.
- h. *Pubmed Literature Review* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)

merupakan salah satu sumber database yang memberikan informasi terkait uji preklinis untuk obat-obat yang menjadi kandidat dalam penelitian ini.



Gambar 1. Sistematis *Drug Repurposing* dengan database Genomik pada *Ulcerative Colitis*

SNP yang terkait dengan penyakit UC diperoleh dari database *GWAS catalog* dengan kriteria p -value $< 10^{-8}$ dan diperluas menggunakan *HaploReg v4.2* dengan kriteria $r^2 > 0,8$ untuk populasi di dunia. Pada tahap ini difokuskan pada gen yang mengalami *missense*. Selanjutnya data gen yang terkait dengan penyakit UC diprioritaskan berdasarkan enam kriteria anotasi fungsional meliputi *Protein-Protein Interaction* (PPI), *cis-eQTL*, *KEGG*, *Biological Process*, *Cellular Component* dan *Molecular Function*. Gen – gen yang memenuhi kriteria dengan skor ≥ 2 didefinisikan sebagai gen yang berisiko terhadap penyakit UC. Selanjutnya, gen – gen tersebut akan diidentifikasi menggunakan *Drugbank* dan *DGIdb* untuk menentukan interaksi obat – gen yang berpotensi menjadi kandidat obat.

- a. *SNP* yang berkaitan dengan *Ulcerative Colitis* (UC)

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah menggunakan analisis data secara kualitatif. Dimana, data *SNP* yang diperoleh dari *GWAS catalog* dengan kata kunci *Ulcerative Colitis* akan dikumpulkan menggunakan *Microsoft Excel* kemudian data diolah dengan kriteria inklusi p -value $< 10^{-8}$. Selanjutnya data tersebut akan disubmit ke situs *HaploReg v4.2* untuk mengkaji anotasi genom seperti kandidat *SNP* pengatur lokus terkait penyakit UC. Fokus utama pada tahap ini adalah menentukan *SNP* yang mengalami *missense*.

- b. Gen target terapi obat baru pada *Ulcerative Colitis* (UC)

Pada tahap ini dilakukan skoring berdasarkan kriteria anotasi fungsional yang meliputi *protein-protein interaction* (PPI) untuk menentukan interaksi antar protein yang dapat mempengaruhi protein lain sehingga dapat menjadi target terapi (skor 1) berdasarkan p value $< 0,05$, *cis – expression*

quantitative trait loci (cis-eQTL) untuk menentukan ada (skor 1) atau tidaknya (skor 0) ekspresi gen pada organ fokus utama yaitu saluran cerna dari duodenum sampai rektum berdasarkan skor ekspresi $\geq 80\%$ dan nilai *False Discovery Rate (FDR)* $< 0,05$, *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)* untuk menentukan ada (skor 1) atau tidaknya (skor 0) berdasarkan keterkaitan jalur gen dengan penyakit UC berdasarkan nilai *FDR* $< 0,05$, ada (skor 1) atau tidaknya (skor 0) *Biological Process* yang berhubungan dengan penyakit UC Berdasarkan nilai *FDR* $< 0,05$, ada (skor 1) atau tidaknya (skor 0) *Cellular Component* yang berhubungan dengan penyakit UC berdasarkan nilai *FDR* $< 0,05$ dan ada (skor 1) atau tidaknya (skor 0) *Molecular Function* yang berhubungan dengan penyakit UC berdasarkan nilai *FDR* $< 0,05$. Skor terendah yaitu skor nol (0) dan skor tertinggi yaitu skor enam (6). Skor minimal yang digunakan sebagai kandidat gen target terapi pada UC yaitu skor ≥ 2 .

c. Menentukan Kandidat Target Obat Baru (*Drug Repurposing*)

Setelah gen target diperoleh maka dapat dilakukan identifikasi interaksi protein pada gen-gen tersebut dengan obat yang akan menjadi kandidat target terapi pada penyakit UC. Sumber data yang digunakan yaitu *Drugbank* dengan menggunakan sumber pencarian *gene target* dan *Drug-Gene Interaction database (DGIdb)* dengan kriteria obat yang telah di-*approved*. Tahap pengumpulan data ini diprioritaskan pada obat-obat yang memiliki aksi farmakologi pada gen tertentu dan obat-obat yang telah disetujui dalam penggunaannya. Fokus dalam penelitian ini adalah mengidentifikasi obat-obat yang memiliki aksi farmakologi dan belum dilakukan uji klinis yang akan menjadi kandidat target terapi pada penyakit UC. Sedangkan Kandidat obat yang telah dilakukan uji klinis akan menjadi gambaran terkait keberhasilan dari penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengembangan kandidat obat baru dengan pendekatan target terapi pada gen target lebih menguntungkan karena memiliki mekanisme kerja, profil farmakokinetik, jalur metabolisme dan risiko efek samping yang jelas. Selain itu, pengembangan obat baru juga dapat difokuskan pada beberapa bagian seperti berorientasi pada obat (*Drug-oriented*), berorientasi pada penyakit (*Disease-oriented*) dan berorientasi pada terapi (*Therapy-oriented*). Pada penelitian ini difokuskan pada penemuan obat baru melalui pendekatan *Disease-oriented* pada mekanisme kerja obat baru dengan gen target (Kulkarni *et al.*, 2023). Sejauh ini, terapi UC masih sangat terbatas dan lamanya pengobatan memiliki risiko efek samping obat yang dapat berdampak pada kepatuhan pasien dalam pengobatan.

Salah satu pendekatan bioinformatika yang dilakukan dengan melalui *GWAS catalog database*. Berdasarkan analisis tersebut diperoleh 760 *SNPs* yang berhubungan dengan penyakit UC. Pada tahap berikutnya menggunakan kriteria inklusi berupa *p-value* ($< 10^{-8}$) untuk memilih *SNPs* yang akan digunakan pada tahap berikutnya. Pada tahap ini diperoleh 582 *SNPs* yang memenuhi kriteria inklusi tersebut. Kemudian, *SNPs* ini diidentifikasi menggunakan *HaploReg v4.2* untuk mengidentifikasi *SNPs* yang mengalami *Missense*. Berdasarkan analisis ini, diperoleh 24 *SNPs* yang mengalami *Missense* (**Tabel 1**). Kemudian, gen-gen tersebut diseleksi dengan menggunakan kriteria enam anotasi fungsional yang menjadi fokus utama dalam target terapi untuk penyakit UC (**Tabel 1**).

Identifikasi Gen yang Berhubungan dengan Penyakit *Ulcerative Colitis (UC)*

Setelah melalui tahap penentuan SNP pada *GWAS catalog*, kemudian akan dilakukan identifikasi SNP yang mengalami *missense* melalui *Haploreg v4.2 database*. SNP yang mengalami *Missense* disebabkan oleh terjadinya perubahan susunan asam amino. Perubahan asam amino pada gen dapat diperoleh melalui *National Center for*

Biotechnology Information (NCBI) dengan menggunakan term SNP. Setelah diperoleh perubahan asam amino tersebut maka dilakukan review literature untuk mengidentifikasi Odds Ratio (OR) dan Confidence Interval (CI 95%) melalui Pubmed database. Data berikut ini menunjukkan sejumlah SNP yang mengalami missense. Hal

ini disebabkan oleh terjadinya perubahan susunan asam amino pada gen-gen tersebut sehingga diprediksi berkontribusi dalam proses terjadinya penyakit UC. Berikut daftar SNP yang mengalami missense pada gen-gen tertentu:

Tabel 1. Minor Allele Frequencies (MAF) of the Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) in Ulcerative Colitis

SNP	Position	Gene	Allele		Minor Allelic Frequency (MAFs)				Amino Acid Change	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval (95% CI)	PMID
			Major	Minor	AFR	AMR	ASN	EUR				
rs78534766	Chr16:50301163	ADCY7	C	A	0.00	0.00	0.00	0.01	Asp439Glu	2,19	1,75-2,74	PMID: 28067910
rs4077515	Chr9:136372044	CARD9	C	T	0.29	0.47	0.31	0.41	Ser12Ser	1,21	1,07-1,37	PMID: 21425313
rs11230563	Chr11:61008737	CD6	C	T	0.59	0.35	0.16	0.34	Arg225Trp	2,85	1,26-6,43	PMID: 35372412
rs1801274	Chr1:161509955	FCGR2A	A	G	0.49	0.45	0.28	0.50	His167Arg	1,21	1,16-1,26	PMID: 27270653
rs602662	Chr19:48703728	FUT2	G	A	0.49	0.40	0.01	0.46	Gly258Ser	1,01	0,27-3,81	PMID: 23002346
rs3749171	Chr2:240630275	GPR35	C	T	0.20	0.14	0.09	0.19	Thr139Met	1,39	1,24-1,55	PMID: 22821403
rs2305480	Chr17:39905943	GSDMB	G	A	0.11	0.35	0.31	0.47	Pro298Ser	1,25	-	PMID: 21297633
rs35667974	Chr2:162268127	IFIH1	T	C	0.00	0.00	0.00	0.01	Ile923Val	1,38	-	PMID: 20668468
rs3747517	Chr2:162272314	IFIH1	T	C	0.60	0.76	0.34	0.74	His843Arg	1,36	1,10-1,69	PMID: 20668468
rs5771069	Chr22:49507051	IL-17REL	A	G	0.66	0.40	0.54	0.53	Leu405Pro	1,17	1,11-1,25	PMID: 21297633
rs11209026	Chr1:67240275	IL-23R	G	A	0.01	0.06	0.00	0.06	Gly149Arg	1,74	1,57-1,92	PMID: 26398853
rs76418789	Chr1:67182913	IL-23R	G	A	0.00	0.00	0.07	0.00	Arg381Gln	1,96	1,59-2,38	PMID: 26398853
rs3194051	Chr5:35877739	IL-7R	A	G	0.33	0.22	0.05	0.29	Ile356Val	1,07	1,02-1,12	PMID: 21297633
rs3197999	Chr3:49684099	MST1	G	A	0.24	0.22	0.06	0.31	Arg703Cys	1,18	1,16-1,21	PMID: 21297633
rs2066845	Chr16:50722629	NOD2	G	C,T	0.00	0.03	0.00	0.01	Gly908Cys	1,28	1,14-1,44	PMID: 26490195
rs11548656	Chr16:81881916	PLCG2	A	G	0.01	0.03	0.00	0.04	His244Arg	1,27	1,20-1,34	PMID: 28067908
rs2236379	Chr10:6485181	PRKCQ	G	A	0.36	0.39	0.38	0.22	Pro330Leu	1,65	1,09-2,57	PMID: 30828974
rs3184504	Chr12:111446804	SH2B3	T	C	0.97	0.70	0.99	0.53	Trp262Arg	1,05	1,04-1,10	PMID: 21297633
rs35874463	Chr15:67165360	SMAD3	A	G	0.00	0.02	0.00	0.05	Ile170Val	2,74	0,79-9,52	PMID: 35002714
rs4986790	Chr9:117713024	TLR4	A	G	0.07	0.05	0.00	0.06	Asp299Gly	2,05	1,06-4,08	PMID: 31996057
rs35018800	Chr19:10354167	TYK2	G	A	0.00	0.00	0.00	0.00	Ala998Val	0,72	-	PMID: 21297633
rs12720356	Chr19:10359299	TYK2	A	C	0.01	0.05	0.00	0.10	Ile684Ser	1,17	1,12-1,21	PMID: 21297633
rs1260326	Chr2:27508073	GCKR	T	C	0.88	0.59	0.44	0.59	Leu446Pro	1,12	1,10-1,15	PMID: 34535014
rs78403475	Chr9:136341149	GPSM1	G	C	0.07	0.09	0.15	0.09	Ala455Pro	-	-	-

AFR "African"; AMR "American"; ASN "Asian"; EUR "European"; dbSNP "Single Nucleotide Polymorphism database"

a. ADCY7 (rs78534766 C>A)

Adenylate Cyclase 7 (ADCY7) merupakan suatu enzim yang mengkonversi ATP menjadi cAMP yang memiliki peran dalam memodulasi fungsi dari sistem imun bawaan dan adaptif meliputi penghambat produksi TNF- α . Pada rs78534766 ditemukan adanya perubahan susunan basa nitrogen dari GAC menjadi GAA. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari Aspartate (Asp) menjadi Glutamine (Glu) pada urutan asam amino ke 439 (Asp439Glu). Perubahan dari urutan basa nitrogen originnya ini mengakibatkan terjadi downstream fungsi dari

gen ADCY7. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan risiko UC (OR 2,16; 95% CI 1.79-2,74) melalui gangguan pada penghambatan produksi mediator inflamasi yang diperantarai oleh sistem imun bawaan dan imun adaptif (Y. Luo *et al.*, 2017).

b. CARD9 (rs4077515 C>T/C>A)

Caspase Recruitment Domain-containing Protein 9 (CARD9) berperan dalam aktivasi sistem imun yang menstimulasi jalur proinflamasi yang respon terhadap infeksi mikrobakteri di saluran cerna. Variasi gen pada rs4077515 terjadi dua perubahan susunan basa nitrogen yaitu dari AGC menjadi AGT

dan AGC menjadi AGA. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Serine* (Ser) menjadi *Serine* (Ser) pada urutan asam amino ke 12 (*Ser12Ser*) dan perubahan asam amino dari *Serine* (Ser) menjadi *Arginine* (Arg) pada urutan asam amino ke 12 (*Ser12Arg*). Perubahan *rs4077515* (*Ser12Ser*) ini merupakan *silent mutation* dimana terjadi perubahan susunan basa nitrogen namun menghasilkan asam amino yang sama dengan aslinya. Perubahan ini meningkatkan risiko terjadinya UC (OR 1,21; 95% CI 1,07-1,37). Sedangkan pada *rs4077515* (*Ser12Arg*) terjadi perubahan yang mengakibatkan peningkatan ekspresi dari gen *CARD9* dalam aktivasi sistem imun yang respon terhadap patogen di saluran cerna (Ji *et al.*, 2021; P. Luo *et al.*, 2020)

c. *CD6* (*rs11230563* C>T)

CD6 merupakan co-reseptor *Anti Presenting Cell* (APC) meliputi sel dendritik, makrofag dan sel B pada *T Cell Receptor* (TCR) yang memfasilitasi aktivasi dari *NF-κβ* sehingga menstimulasi terbentuknya proinflamasi. Adanya variasi gen pada *rs11230563* menyebabkan perubahan susunan basa nitrogen dari CGG menjadi TGG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Arginine* (Arg) menjadi *Tryptophan* (Trp) pada urutan asam amino ke 225 (*Arg225Trp*). Perubahan ini merupakan *upstream* dari urutan basa nitrogen aslinya sehingga meningkatkan risiko terjadinya UC (OR 2,85; 95% CI 1,26-6,43) melalui peningkatan fungsi dari gen *CD6* menjadi lebih ekspresif terhadap sel limfosit seperti sel *T CD4+*, sel *T CD8+* dan sel NK (Casadó-Llombart *et al.*, 2021).

d. *FCGR2A* (*rs1801274* A>G)

Fc Gamma Receptor Iia (*FCGR2A*) secara umum diekspresikan oleh leukosit. Adanya interaksi antigen atau kompleks imun dengan reseptor *FCGR2A* akan menstimulasi fagositosis dan mengeluarkan mediator inflamasi (Weersma *et al.*, 2010). Variasi gen *FCGR2A* pada *rs1801274* ditemukan perubahan susunan basa nitrogen dari CAT menjadi CGT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Histidine* (His) menjadi *Arginine* (Arg) pada urutan asam amino ke 167 (*His167Arg*). Perubahan ini

mengakibatkan peningkatan ekspresi sel B yang berhubungan dengan penyakit *Inflammatory Bowel Diseases* (OR 1,21; 95% CI 1,16-1,26) (Lee, 2021; Delgado-Vega *et al.*, 2010; C. Zhang *et al.*, 2016).

e. *FUT2* (*rs602662* G>A)

Fucosyltransferase 2 (*FUT2*) berkontribusi dalam sintesis glikan terfukosilasi yang digunakan sebagai tempat perlekatannya beberapa patogen di saluran cerna. Varian gen *FUT2* pada *rs602662* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari GGT menjadi AGT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Glycine* (Gly) menjadi *Serine* (Ser) pada urutan asam amino ke 258 (*Gly258Ser*). Perubahan pada gen ini menyebabkan gangguan fukosilasi glikan sehingga meningkatkan risiko terjadinya inflamasi di saluran cerna (Chen *et al.*, 2017; Godefroy *et al.*, 2023; Aheman *et al.*, 2012).

f. *GPR35* (*rs3749171* C>T)

G Protein-Coupled Receptor 35 (*GPR35*) banyak terekspresi di saluran cerna yang berperan dalam menjaga homeostasis di saluran cerna meliputi perbaikan mukosal, mencegah *Dextran Sulfate Sodium* (*DSS*)-*Induced Colitis* dan pembersihan bakteri patogen di saluran cerna (D. Wang *et al.*, 2023). Variasi gen *GPR35* pada *rs3749171* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari ACG menjadi ATG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Threonine* (Thr) menjadi *Methionine* (Met) pada urutan asam amino ke 139 (*Thr139Met*). Perubahan ini mengakibatkan terjadinya penurunan aktivitas pada *GPR35* sehingga meningkatkan risiko terjadinya inflamasi pada sel epitel usus (OR 1,39; 95% CI 1,24-1,55) (Kaya *et al.*, 2021; Ellinghaus *et al.*, 2013).

g. *IFIH1* (*rs35667974* T>C) dan (*rs3747517* T>C)

Interferon Induced with Helicase C Domain 1 (*IFIH1*) mengkode *Melanoma Differentiation Associated Gene 5* (*MDA5*) yang merupakan reseptor sitoplasmik untuk RNA virus. Adanya aktivitas *MDA5* ini akan mentrigger aktivasi dari *Interferon-Regulatory Factor* (*IRF*) sebagai gen transkripsi pembentuk interferon. Selain itu juga,

protein pengkode interferon juga dapat mentrigger *multiple signaling cascade* seperti *JAK-STAT*, *NF-κβ* dan lain-lain (Ntunzwenimana *et al.*, 2021). Terdapat dua variasi gen *IFIH1* yaitu pada *rs35667974* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari ATT menjadi GTT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Isoleucine* (Ile) menjadi *Valine* (Val) pada urutan asam amino ke 932 (*Ile932Val*) dan pada *rs3747517* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CAT menjadi CCT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Histidine* (His) menjadi *Arginine* (Arg) pada urutan asam amino ke 843 (*His843Arg*). Adanya perubahan pada gen ini meningkatkan risiko terjadinya inflamasi seperti yang telah dilakukan penelitian sebelumnya bahwa adanya polimorfisme pada gen ini meningkatkan risiko terjadinya penyakit psoriasis (OR 1,36; 95% CI 1,10-1,69) (Y. Li *et al.*, 2010; Adiliaghdam *et al.*, 2022; Gorman *et al.*, 2017).

h. *IL-17REL* (*rs5771069* A>G)

Interleukin 17 Receptor E Like (IL-17REL) merupakan keluarga dari *IL-17* yang berperan dalam menginisiasi *Th2-Mediated Immune Response* sebagai anti inflamasi. Gen ini juga berperan dalam mencegah kerusakan membran mukosa di saluran cerna. Variasi gen *IL-17REL* pada *rs5771069* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CTT menjadi CCT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Leucine* (Leu) menjadi *Proline* (Pro) pada urutan asam amino ke 405 (*Leu405Pro*). Perubahan ini merupakan *Non Conservative Missense* dari urutan basa nitrogen originnya sehingga mempengaruhi fungsi dari gen *IL-17REL*. Adanya gangguan pada aktivitas gen tersebut dapat mengakibatkan peningkatan produksi mediator inflamasi sehingga meningkatkan risiko terjadinya UC (OR 1,17; 95% CI 1,11-1,25) (Franke *et al.*, 2010; Sasaki *et al.*, 2016).

i. *IL-23R* (*rs11209026* G>A) dan (*rs76418789* G>A)

Pada *rs11209026* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari GGG menjadi AGG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Glycine* (Gly) menjadi *Arginine*

(Arg) pada urutan asam amino ke 149 (*Gly149Arg*) dan pada *rs76418789* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CGA menjadi GGA. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Arginine* (Arg) menjadi *Glutamine* (Gln) pada urutan asam amino ke 381 (*Arg381Gln*). Perubahan pada *rs11209026* G>A meningkatkan risiko terjadinya penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (OR 1,74; 95% CI 1,57-1,92) dan pada *rs76418789* G>A meningkatkan risiko terjadinya penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (OR 1,96; 95% CI 1,59-2,38) (Alharbi *et al.*, 2022; H. Li *et al.*, 2017; Ye *et al.*, 2016).

j. *IL-7R* (*rs3194051* A>G)

Pada *rs3194051* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari ATC menjadi GTC. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Isoleucine* (Ile) menjadi *Valine* (Val) pada urutan asam amino ke 356 (*Ile356Val*). Perubahan gen ini mengakibatkan peningkatan keparahan dari penyakit (OR 1,07; CI 1,02-1,12) terutama yang berhubungan dengan sistem imun seperti UC (Ampuero *et al.*, 2022; Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD *et al.*, 2011).

k. *MST1* (*rs3197999* G>A)

Pada *rs3197999* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CGC menjadi TGC. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Arginine* (Arg) menjadi *Cysteine* (Cys) pada urutan asam amino ke 703 (*Arg703Cys*). Perubahan pada gen ini meningkatkan risiko terjadinya *Inflammatory Bowel Disease* (OR 1,18; 95% CI 1,16-1,21) (Bjornsdottir *et al.*, 2022).

l. *NOD2* (*rs2066845* G>C,T)

Aktivasi *NOD2* diperantarai oleh peptidoglycan dari membran sel bakteri. Gen ini meregulasi sistem imun bawaan melalui aktivasi dari *NF-κβ* sehingga menghasilkan respon pro inflamasi. Variasi gen *NOD2* pada *rs2066845* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari GGC menjadi CGC. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Glycine* (Gly) menjadi *Arginine* (Arg) pada urutan asam amino ke 908 (*Gly908Arg*) dan perubahan asam amino dari *Glycine* (Gly) menjadi *Cysteine* (Cys) pada urutan asam

amino ke 908 (*Gly908Cys*). Perubahan ini mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya *Crohn Disease* dan penyakit Autoimun lainnya (OR 1,28; 95% CI 1,14-1,44) (Alharbi *et al.*, 2022; Pazmandi *et al.*, 2019; Cleynen *et al.*, 2016)

m. *PLCG2* (*rs11548656 A>G*)

PLCG2 atau *Phospholipase C γ 2* (*PLC γ 2*) suatu enzim yang sangat responsif terhadap sel-sel sistem *Hematopoietic* melalui *Inositol Triphosphate* (*IP3*) dan *Diacylglycerol* (*DAG*) serta berperan dalam regulasi respon imun. Pada *rs11548656* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CAT menjadi CGT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Histidine* (*His*) menjadi *Arginine* (*Arg*) pada urutan asam amino ke 244 (*His244Arg*). Perubahan ini meningkatkan risiko terjadinya inflamasi pada saluran cerna (OR 1,27; 95% CI 1,20-1,34) 1,27 (1,20-1,34) (Katrina M de Lange *et al.*, 2017; Pazmandi *et al.*, 2019; Cleynen *et al.*, 2016).

n. *PRKCQ* (*rs2236379 G>A*)

Protein Kinase C Theta (*PRKCQ*) sangat selektif diekspresi pada jaringan limfoid terutama pada sel T. *PRKCQ* berperan dalam diferensiasi, aktivasi dan survival dari sel T. Pada *rs2236379* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CCG menjadi CTG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Proline* (*Pro*) menjadi *Leucine* (*Leu*) pada urutan asam amino ke 330 (*Pro330Leu*). Perubahan ini berhubungan dengan jalur *Th1* dan *Th2* sehingga mengakibatkan gangguan homeostasis dari sel T. hal ini mengakibatkan dalam penghambatan proliferasi dari sel T dan meningkatkan risiko inflamasi pada saluran cerna (OR 1,647; 95% CI 1,088-2,574) (Y. W. Zhang *et al.*, 2019).

o. *SH2B3* (*rs3184504 T>C*)

SH2B Adaptor Protein 3 (*SH2B3*) berperan dalam stimulasi jalur *JAK/STAT* sehingga terjadi induksi dalam pembentukan mediator inflamasi. Adanya varian dari *SH2B3* pada *rs3184504* mengakibatkan perubahan susunan basa nitrogen dari TGG menjadi CGG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Tryptophan* (*Trp*) menjadi *Arginine* (*Arg*) pada urutan asam amino ke 262 (*Trp262Arg*). Perubahan ini

mengakibatkan gangguan pada regulasi sistem imun sehingga meningkatkan risiko terjadinya UC (OR 1,047; 95% CI -) (Kral & Becker, 2016).

p. *SMAD3* (*rs35874463 A>G*)

SMAD Family Member 2 dan 3 (*SMAD2* dan *SMAD3*) diaktivasi oleh *Transforming Growth Factor* (*TGF*) β 1 yang menyebabkan terfosforilasinya *SMAD2/SMAD3*. Kedua gen tersebut kemudian berikatan dengan *SMAD4* menjadi kompleks *SMAD* sehingga terjadinya transkripsi pada beberapa gen seperti diferensiasi dan fungsi dari sel T, sel B, sel *Natural Killer* dan sel Dendritik. Adanya variasi gen *SMAD3* pada *rs35874463* mengakibatkan perubahan susunan basa nitrogen dari ATC menjadi GTC. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Isoleucine* (*Ile*) menjadi *Valine* (*Val*) pada urutan asam amino ke 170 (*Ile170Val*). Perubahan ini merupakan *Upstream* dari fungsi sekuen originalnya sehingga meningkatkan risiko terjadinya UC (OR 2,74; 95% CI 0,79-9,52) (De Mattia *et al.*, 2021; Troncone *et al.*, 2021).

q. *TLR4* (*rs4986790 A>G*)

Toll-Like Receptor type 4 (*TLR4*) teraktivasi dengan adanya *Lipopolysaccharide* (*LPS*) dari bakteri gram negatif. Aktivasi dari reseptor ini akan menstimulasi *NF- κ B* sehingga terjadi pembentukan mediator inflamasi. Adanya variasi gen pada *rs4986790* mengakibatkan perubahan susunan basa nitrogen dari GAT menjadi GGT. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Aspartate* (*Asp*) menjadi *Glycine* (*Gly*) pada urutan asam amino ke 299 (*Asp299Gly*). Perubahan ini meningkatkan risiko terjadinya infeksi pada saluran cerna (OR 2,05; 95% CI 1,06-4,08) (He & Jiang, 2022; Moaaz *et al.*, 2020).

r. *TYK2* (*rs35018800 G>A*) dan (*rs12720356 A>C*)

Pada *rs35018800* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari GCG menjadi GTG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Alanine* (*Ala*) menjadi *Valine* (*Val*) pada urutan asam amino ke 998 (*Ala998Val*) dan pada *rs12720356* terjadi perubahan

susunan basa nitrogen dari ATC menjadi AGC. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Isoleucine* (Ile) menjadi *Serine* (Ser) pada urutan asam amino ke 684 (*Ile684Ser*). Perubahan ini mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya penyakit autoimun salah satunya UC (OR 1,17; 95% CI 1,12-1,21) (Pellenz *et al.*, 2021).

s. *GCKR* (*rs1260326 T>C*)

Pada *rs1260326* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari CTG menjadi CCG. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Leucine* (Leu) menjadi *Proline* (Pro) pada urutan asam amino ke 446 (*Leu446Pro*). Perubahan ini mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya penyakit autoimun salah satunya IBD (OR 1,12; 95% CI 1,10-1,15) (Martin *et al.*, 2021)

t. *GPSM1* (*rs78403475 G>C*)

Pada *rs78403475* terjadi perubahan susunan basa nitrogen dari GCA menjadi CCA. Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino dari *Alanine* (Ala) menjadi *Proline* (Pro) pada urutan asam amino ke 455 (*Ala455Pro*). Perubahan ini mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya penyakit autoimun salah satunya UC.

anotasi fungsional. Kriteria tersebut meliputi *Protein-Protein Interaction* diperoleh melalui *STRING database* dengan parameter *medium confidence* $\geq 0,400$. *Cis-eQTL* diperoleh melalui *UniProt database* dengan jaringan target berupa saluran cerna bagian bawah (kolon dan rectum) dan system imun. Adapun parameter yang digunakan berupan skor ekspresi pada jaringan $\geq 80\%$ dan nilai FDR $< 0,05$. Sedangkan untuk kriteria anotasi *biological process*, *component cellular*, *molecular function* dan *KEGG pathway* diperoleh melalui *webgestalt database* dengan menggunakan parameter nilai FDR $< 0,05$. Penentuan skor satu (1) jika gen-gen memenuhi parameter dalam setiap anotasi tersebut dan skor nol (0) jika gen-gen tersebut tidak memenuhi kriteria dari setiap anotasi tersebut. Semakin tinggi skor yang diperoleh menunjukkan bahwa gen tersebut berpotensi kuat mengakibatkan UC. Berikut daftar gen-gen risiko UC melalui penilaian kriteria anotasi fungsional:

Identifikasi Gen yang Berisiko pada Penyakit *Ulcerative Colitis* (UC)

Penentuan gen-gen yang memiliki potensi dalam terjadinya UC dapat dilakukan dengan penilaian berdasarkan kriteria enam

Tabel 2. Gen-Gen yang berisiko pada Penyakit *Ulcerative Colitis* Berdasarkan Kriteria Enam Anotasi Fungsional

<i>GENCODE_ID</i>	<i>Genes</i>	<i>PPI</i>	<i>cis-eQTL</i>	<i>Biological Process</i>	<i>Cellular Component</i>	<i>Molecular Function</i>	<i>KEGG</i>	<i>Total Score</i>
<i>ENSG00000065675</i>	<i>PRKCQ</i>	1	1	1	0	0	1	4
<i>ENSG00000136869</i>	<i>TLR4</i>	1	1	1	0	0	1	4
<i>ENSG00000115267</i>	<i>IFIH1</i>	1	1	1	0	0	1	4
<i>ENSG00000187796</i>	<i>CARD9</i>	1	1	1	0	0	0	3
<i>ENSG00000105397</i>	<i>TYK2</i>	1	1	0	0	0	1	3
<i>ENSG00000013725</i>	<i>CD6</i>	1	1	1	0	0	0	3
<i>ENSG00000167207</i>	<i>NOD2</i>	1	1	1	0	0	0	3
<i>ENSG00000197943</i>	<i>PLCG2</i>	1	1	1	0	0	0	3
<i>ENSG00000166949</i>	<i>SMAD3</i>	1	1	1	0	0	0	3
<i>ENSG00000143226</i>	<i>FCGR2A</i>	1	1	0	0	0	0	2
<i>ENSG00000162594</i>	<i>IL-23R</i>	1	1	0	0	0	0	2
<i>ENSG00000111252</i>	<i>SH2B3</i>	1	1	0	0	0	0	2
<i>ENSG00000188263</i>	<i>IL-17REL</i>	1	1	0	0	0	0	2

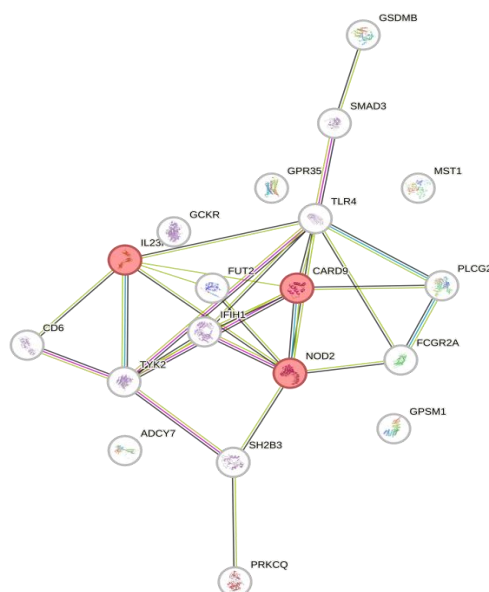
ENSG00000176920	FUT2	1	1	0	0	0	0	2
ENSG00000073605	GSDMB	1	1	0	0	0	0	2
ENSG00000168685	IL-7R	1	1	0	0	0	0	2
ENSG00000178623	GPR35	0	1	0	0	0	0	1
ENSG00000121281	ADCY7	0	1	0	0	0	0	1
ENSG00000101109	MST1	0	1	0	0	0	0	1
ENSG00000160360	GPSM1	0	1	0	0	0	0	1
ENSG00000084734	GCKR	0	0	0	0	0	0	0
Total		16	20	8	0	0	4	

cis-eQTL "cis-Expression Quatitative Trait Locus"; *PPI* "Protein-Protein Interactions"; *KEGG* "Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes"

Dari Tabel 2 di atas diperoleh gen yang menjadi gen risiko penyakit UC biologis dengan menggunakan kriteria enam anotasi fungsional meliputi *PPI*, *cis-eQTL*, *Biological Process*, *Cellular Component*, *Molecular Function* dan *KEGG Pathway*. *Missense* menjadi fokus utama pada penelitian ini karena berhubungan dengan terjadinya mutasi pada susunan RNA. Hal ini berkaitan dengan proses translasi dari asam amino sehingga dapat mempengaruhi fungsi dari gen-gen tersebut. *Missense mutation* dapat berupa *missense consevative* dan *non-conservative*. Perbedaan kedua *missense* ini terletak pada kemiripan struktur asam amino yang terbentuk dan terdapat kemiripan fungsi (Balasco *et al.*, 2021; Maia & Campos, 2021).

PPI memiliki peran dalam mencerminkan dasar interaksi protein dalam proses selular. Hampir semua aktivitas selular

seperti metabolisme, pertumbuhan dan perbaikan terjadi melalui interaksi antar protein. Pengetahuan tentang *PPI* sangat penting dalam memahami fenotip pada tingkat molekular termasuk mekanisme yang mendasari terjadinya penyakit UC dan pengobatannya. Kumpulan data *PPI* digunakan dalam penemuan gen penyakit, pengembangan obat dan memprediksi fungsi gen yang berhubungan UC. Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah *STRING database* dengan kriteria *Medium Confidence* ($\geq 0,400$) (Szkarczyk *et al.*, 2021). Dari analisis menggunakan *STRING database* diperoleh 16 protein yang memiliki interaksi dengan protein lainnya (**Gambar 1**). Hal ini menunjukkan bahwa protein-protein tersebut memiliki keterkaitan dengan kejadian penyakit UC secara proses molekular.



Gambar 2. Interaksi Protein-Protein yang Berhubungan dengan UC

Analisis *cis-eQTL* merupakan suatu pendekatan secara langsung untuk mengidentifikasi kandidat gen yang menjadi risiko pada lokus tertentu. Tujuannya adalah untuk mengidentifikasi variasi alel yang berhubungan dengan ekspresi gen atas dasar bahwa suatu transkripsi dibawah kontrol genetik (Lawrenson *et al.*, 2015). *Cis-eQTL* juga merupakan bagian yang sangat penting dikarenakan berhubungan dengan ekspresi suatu gen pada sel atau jaringan tertentu. Fokus pada penelitian ini adalah ekspresi gen pada sel epitel saluran cerna terutama pada bagian usus sampai dengan kolon dan sistem imun baik *granulocyte* maupun *agranulocyte* yang berhubungan dengan penyakit UC berdasarkan nilai ekspresi ($\geq 80\%$) dan nilai FDR ($< 0,05$) (T. Wang *et al.*, 2022).

Anotasi selanjutnya adalah *Biological Process*, *Cellular Component* and *Molecular Function*. Ketiga anotasi ini dapat diperoleh melalui *Gene Ontology (GO) database*. Di dalam representasi aktivitas dari proses fungsional, gen akan mengkode gen lainnya untuk menjalankan atau aktivitas tingkat molekular (*Molecular Function*) di lokasi tertentu pada sel terutama pada saluran usus dan system imun (*Cellular Component*), dan proses ini akan berkontribusi pada proses biologis pada penyakit UC (*Biological Process*) yang terdiri dari berbagai proses molekular. Sehingga dengan anotasi ini akan memberikan gambaran terkait kontribusi dari suatu gen pada kejadian UC (Thomas, 2017).

Berdasarkan analisis kriteria anotasi fungsional meliputi *Biological Process*, *Cellular Component* and *Molecular Function* diperoleh pada kriteria *Biological Process* terdapat 8 gen yang memiliki keterkaitan dengan proses biologis pada penyakit UC yaitu *PRKCQ*, *TLR4*, *IFIH1*, *TYK2*, *CD6*, *NOD2*, *PLCG2* dan *SMAD3*. Sedangkan untuk kriteria *Cellular Component* and *Molecular Function* tidak ditemukan adanya gen-gen yang memiliki keterkaitan dengan penyakit UC baik secara selular maupun molekular (**Tabel 2**).

KEGG *pathway database* merupakan suatu database yang memberikan informasi tingkat fungsional dari suatu gen meliputi

jalur kategori, jalur subkategori maupun jalur sekunder yang dapat memprediksi fungsi dari suatu gen. Hal ini berperan dalam memberikan gambaran terkait jalur molekular pada penyakit UC (J. Du *et al.*, 2016). Penentuan kriteria gen yang menjadi gen target berdasarkan kriteria anotasi KEGG *pathway* dilihat berdasarkan nilai FDR ($< 0,05$). Pada tahap ini diperoleh 4 gen yang memiliki kriteria anotasi KEGG *pathway* yaitu *PRKCQ*, *TLR4*, *IFIH1* dan *TYK2* (**Tabel 2**).

Dalam penentuan gen-gen target dilakukan penilaian berdasarkan kriteria anotasi fungsional yang telah dibuat **Tabel 2**. Pada penelitian ini diutamakan pada gen-gen yang memiliki skor ≥ 2 untuk dijadikan gen target dalam penentuan potensi kandidat obat baru dari obat lama yang telah disetujui untuk indikasi tertentu. Berdasarkan kriteria anotasi ini diperoleh 16 gen yang memiliki skor ≥ 2 yaitu *PRKCQ*, *TLR4*, *IFIH1*, *CARD9*, *TYK2*, *CD6*, *NOD2*, *PLCG2*, *SMAD3*, *FCGR2A*, *IL-23R*, *SH2B3*, *IL-17REL*, *FUT2*, *GSDMB* dan *IL-7R*.

Kandidat Target Obat Baru (*Drug Repurposing*)

Gen-gen dengan nilai skor ≥ 2 (**Tabel 2**) akan diidentifikasi interaksi gen-obat menggunakan *drug-gene interaction database* (DGIdb) untuk menentukan obat yang memiliki interaksi pada gen target. Fokus obat pada tahap ini adalah obat-obat yang telah di *approved*. Database berikutnya yaitu *drugbank* untuk menentukan aksi farmakologi obat pada gen target dalam penelitian ini. Tahap selanjutnya adalah identifikasi tahapan uji klinis obat-obat yang berpotensi digunakan untuk penyakit UC dengan menggunakan *drugbank* yang telah terintegrasi dengan *clinical trial database*. Sedangkan untuk uji pra klinis dilakukan review literatur menggunakan *pubmed database*.

Berikut ini daftar obat-obat yang berpotensi digunakan sebagai obat baru untuk terapi penyakit UC. Penentuan kandidat obat baru dari obat lama yang telah di-*approved* mengutamakan pada obat-obat yang memiliki aksi farmakologi dan belum dilakukan pre

klinis maupun uji klinis untuk pengobatan penyakit UC.

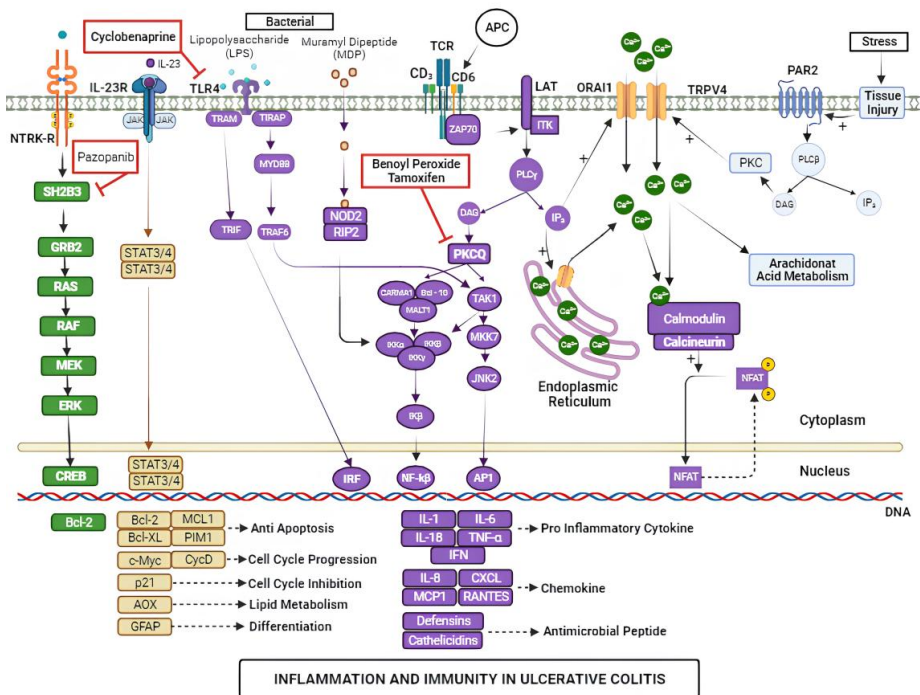
Tabel 3. Kandidat Target Obat untuk Penyakit *Ulcerative Colitis*

Obat Kandidat	Indikasi Utama	Aksi	Target
Cycloenzaprine	Relaksan Otot	<i>Inhibitor</i>	<i>TLR4</i>
Tamoxifen	Kanker Payudara	<i>Inhibitor</i>	<i>PRKCQ</i>
Benzoyl Peroxide	Akne Vulgaris	<i>Inhibitor</i>	<i>PRKCQ</i>
Pazopanib	Anti Neoplastik	<i>Inhibitor</i>	<i>SH2B3</i>

Dari penelitian ini diperoleh kandidat obat baru dari obat lama yang telah di-*approved* yang memiliki aksi farmakologi pada gen spesifik yang berhubungan dengan patogenesis penyakit UC meliputi *Toll-Like Receptor (TLR4)*, *Protein Kinase C Theta (PRKCQ)* dan *SH2B adapter protein 3 (SH2B3)*. Berdasarkan kriteria enam anotasi fungsional diperoleh gen *PRKCQ* dan *TLR4* memiliki skor 4 sehingga gen-gen ini dapat digunakan sebagai biomarker dalam mengidentifikasi risiko seseorang dalam terjadinya penyakit UC. Adapun obat-obat yang memiliki interaksi dengan gen target dan memiliki aksi farmakologi menjadi prioritas dalam penelitian ini. Terdapat 83 obat yang diperoleh menggunakan *Drugbank* dan *DGIdb database*. Namun, terdapat 4 obat yang dapat diusulkan sebagai kandidat obat untuk pengobatan penyakit UC. Hal ini dikarenakan ke 4 obat tersebut memiliki aksi farmakologi dalam penghambatan pada gen-gen yang berhubungan dengan risiko terjadinya penyakit UC. Selain aksi farmakologi, obat-obat tersebut juga belum dilakukan pengujian pra klinis maupun uji klinis dalam mengatasi

penyakit UC. Dalam penelitian ini juga diperoleh obat-obat yang memiliki interaksi dengan gen target tetapi tidak memiliki aksi farmakologi. Hal ini dapat disebabkan oleh potensi yang keliru dalam gen target terapi (*Undruggable*).

Protein Kinase C Theta (PRKCQ) merupakan suatu protein spesifik pada serin dan threonine yang memiliki lokasi ikatan yang banyak seperti *Thr-538*, *Ser-695* dan *Ser-676*. *PRKCQ* sangat berperan penting dalam transduksi sinyal pada *NF-kB* sebagai faktor transkripsi gen yang menstimulasi pembentukan mediator inflamasi (Tao *et al.*, 2021). Pada penelitian ini diperoleh kandidat target terapi obat dengan Fostamatinib, Dequalinium, Tamoxifen dan Benzoyl Peroxide. Obat-obat ini memiliki mekanisme aksi menghambat aktivitas dari gen *PRKCQ* sehingga menghambat pembentukan mediator inflamasi (**Gambar 2**). Untuk kandidat obat baru dalam pengobatan penyakit UC dalam penelitian ini berupa Tamoxifen dan Benzoyl Peroxide dikarenakan obat-obat ini belum dilakukan uji pra klinis maupun uji klinis untuk penyakit UC.



Gambar 3. Hubungan Protein dan Target Obat pada UC

Toll – Like Receptor 4 (TLR4) terdapat di lapisan saluran cerna, makrofag dan monosit. Aktivasi dari TLR4 diperantarai oleh adanya antigen dari patogen *Lipopolysaccharide* (LPS) seperti *E. coli*. Berikatannya antigen pada TLR4 akan menstimulasi aktivasi dari NF-κB dan Janus Kinase 2 (JAK2). Aktivasi dari JAK2 akan memfasilitasi aktivasi dari gen *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3) yang merupakan transkripsi gen untuk memproduksi mediator inflamasi seperti *Interleukin* (IL). TLR4 tidak hanya terdapat di saluran cerna, tetapi juga terdapat di beberapa organ lain seperti otot jantung, otak dan leukosit. Beberapa studi telah menjelaskan bahwa terjadinya polimorfisme pada TLR4 akan meningkatkan risiko terjadinya UC (Cheng *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian ini, diperoleh dua kandidat obat yang memiliki aksi farmakologi dalam menghambat aktivitas dari gen TLR4 yaitu Cyclobenzaprine (Gambar 2). Obat ini menjadi kandidat obat baru untuk penyakit UC dikarenakan belum adanya penelitian penggunaan obat Cyclobenzaprine baik pra klinis maupun uji klinis pada penyakit UC.

SH2B Adaptor Protein 3 (SH2B3) berperan dalam stimulasi jalur JAK/STAT

sehingga terjadi induksi dalam pembentukan mediator inflamasi. Dalam penelitian ini diperoleh obat yang menjadi kandidat target untuk penyakit UC yaitu Pazopanib. Obat ini memiliki aksi farmakologi dalam menghambat aktivitas dari SH2B3 sehingga dapat menghambat pembentukan mediator inflamasi seperti interleukin (Gambar 2). Pazopanib menjadi kandidat obat baru untuk penyakit UC dikarenakan belum adanya penelitian penggunaan obat ini untuk mengatasi penyakit UC.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah metode yang digunakan masih tergolong baru sehingga membutuhkan waktu yang cukup lama untuk memahami konsep-konsep dasar dalam pengambilan data di database yang digunakan dalam mengidentifikasi kandidat obat baru dari obat lama yang telah di-approved untuk dijadikan terapi penyakit UC.

KESIMPULAN

Berdasarkan *Six Functional Annotation Criteria* terdapat 3 gen yang memiliki interaksi dengan obat lama yang telah di-approved dan menjadi kandidat obat baru untuk pengobatan UC yaitu Cyclobenzaprine, Tamoxifen, Benzoyl Peroxide dan Pazopanib. Kandidat

obat baru untuk indikasi UC memiliki aksi farmakologi berupa Cyclobenzaprine menghambat aktivitas *TLR4*, Tamoxifen dan Benzoyl Peroxide menghambat aktivitas *PRKCQ*, dan Pazopanib menghambat aktivitas *SH2B3*.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiliaghdam, F., Amatullah, H., Digumarthi, S., Saunders, T. L., Rahman, R.-U., Wong, L. P., et al. (2022). *Human Enteric Viruses Autonomously Shape Inflammatory Bowel Disease Phenotype Through Divergent Innate Immunomodulation*. *Science Immunology*, 7(70), eabn6660. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn6660>
- Aheman, A., Luo, H., & Gao, F. (2012). *Association of Fucosyltransferase 2 Gene Variants with Ulcerative Colitis in Han and Uyghur Patients in China*. 18(34), 4758–4764. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i34.4758>
- Alharbi, R. S., Shaik, N. A., Almahdi, H., ElSokary, H. A., Jamalalail, B. A., Mosli, M. H., et al. (2022). *Genetic Association Study of NOD2 and IL23R Amino Acid Substitution Polymorphisms in Saudi Inflammatory Bowel Disease Patients*. *Journal of King Saud University - Science*, 34(1), 101726. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101726>
- Ampuero, S., Bahamonde, G., Tempio, F., Garmendia, M. L., Ruiz, M., Pizarro, R., et al. (2022). *IL-7/IL7R Axis Dysfunction in Adults with Severe Community-Acquired Pneumonia (CAP): A Cross-Sectional Study*. *Scientific Reports*, 12(1), 13145. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13063-x>
- Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, L. J., et al. (2011). *Meta-Analysis Identifies 29 Additional Ulcerative Colitis Risk Loci, Including 12 on 6p21.3*. *Nature Genetics*, 43(3), 246–252. <https://doi.org/10.1038/ng.764>. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04147-1>
- Balasco, N., Damaggio, G., Esposito, L., Villani, F., Berisio, R., Colonna, V., et al. (2021). *A Global Analysis of Conservative and Non-Conservative Mutations in SARS-Cov-2 Detected in the First Year of the COVID-19 World-Wide Diffusion*. *Scientific Reports*, 11(1), 24495. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04147-1>
- Bjornsdottir, G., Stefansdottir, L., Thorleifsson, G., Sulem, P., Norland, K., Ferkingstad, E., et al. (2022). *Rare SLC13A1 Variants Associate with Intervertebral Disc Disorder Highlighting Role of Sulfate in Disc Pathology*. *Nature Communications*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28167-1>
- Burri, E., Maillard, M. H., Schoepfer, A. M., Seibold, F., Van Assche, G., Rivière, P., et al. (2020). *Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update*. *Digestion*, 101(Suppl1), 2–15. <https://doi.org/10.1159/000504092>
- Casadó-Llombart, S., Velasco-de Andrés, M., Català, C., Leyton-Pereira, A., Lozano, F., & Bosch, E. (2021). *Contribution of Evolutionary Selected Immune Gene Polymorphism to Immune-Related Disorders: The Case of Lymphocyte Scavenger Receptors CD5 and CD6*. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/ijms22105315>
- Chen, C. T., Liao, W. Y., Hsu, C. C., Hsueh, K. C., Yang, S. F., Teng, Y. H., et al. (2017). *FUT2 Genetic Variants As Predictors of Tumor Development with Hepatocellular Carcinoma*. *International Journal of Medical Sciences*, 14(9), 885–890. <https://doi.org/10.7150/ijms.19734>
- Cheng, Y., Zhu, Y., Huang, X., Zhang, W., Han, Z., & Liu, S. (2015). *Association between TLR2 and TLR4 Gene Polymorphisms and the Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis*. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126803>

- Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., *et al.* (2016). *Inherited Determinants of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Phenotypes: A Genetic Association Study*. *The Lancet*, 387(10014), 156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1)
- Cohen, N. A., & Rubin, D. T. (2021). *New Targets in Inflammatory Bowel Disease Therapy: 2021*. *Current Opinion in Gastroenterology*, 37(4), 357–363. <https://doi.org/10.1097/MOG.00000000000000740>
- De Mattia, E., Canzonieri, V., Polesel, J., Mezzalana, S., Dalle Fratte, C., Dreussi, E., *et al.* (2021). *SMAD3 Host and Tumor Profiling to Identify Locally Advanced Rectal Cancer Patients At High Risk of Poor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy*. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 778781. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.778781>
- Delgado-Vega, A. M., Alarcón-Riquelme, M. E., & Kozyrev, S. V. (2010). *Genetic Associations in Type I Interferon Related Pathways with Autoimmunity*. *Arthritis Research and Therapy*, 12(SUPPL. 1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/ar2883>
- Du, J., Li, M., Yuan, Z., Guo, M., Song, J., Xie, X., & Chen, Y. (2016). *A Decision Analysis Model for KEGG Pathway Analysis*. *BMC Bioinformatics*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12859-016-1285-1>
- Du, L., & Ha, C. (2020). *Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(4), 643–654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
- Ellinghaus, D., Folseraas, T., Holm, K., Ellinghaus, E., Melum, E., Balschun, T., *et al.* (2013). *Genome-Wide Association Analysis in Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis Identifies Risk Loci At GPR35 and TCF4*. *Hepatology*, 58(3), 1074–1083. <https://doi.org/10.1002/hep.25977>
- Franke, A., Balschun, T., Sina, C., Ellinghaus, D., Häsler, R., Mayr, G., *et al.* (2010). *Genome-Wide Association Study for Ulcerative Colitis Identifies Risk Loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL)*. *Nature Genetics*, 42(4), 292–294. <https://doi.org/10.1038/ng.553>
- Godefroy, E., Barbé, L., Le Moullac-Vaidye, B., Rocher, J., Breiman, A., Leuillet, S., *et al.* (2023). *Microbiota-Induced Regulatory T Cells Associate with FUT2-Dependent Susceptibility to Rotavirus Gastroenteritis*. *Frontiers in Microbiology*, 14(February), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1123803>
- Gorman, J. A., Hundhausen, C., Errett, J. S., Stone, A. E., Allenspach, E. J., Ge, Y., *et al.* (2017). *The A946T Variant of the RNA Sensor IFIH1 Mediates An Interferon Program that Limits Viral Infection But Increases the Risk for Autoimmunity*. *Nature Immunology*, 18(7), 744–752. <https://doi.org/10.1038/ni.3766>
- He, W., & Jiang, M. (2022). *TLR4 Rs4986790 Polymorphism Confers Risk to Helicobacter Pylori Infection in Zhejiang, China and Its Enlightenment to Nursing Care*. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(6), 1–9. <https://doi.org/10.1002/jcla.24453>
- Ji, C., Yang, Z., Zhong, X., & Xia, J. (2021). *The Role and Mechanism of CARD9 Gene Polymorphism in Diseases*. *Biomedical Journal*, 44(5), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.12.006>
- Katrina M de Lange, L. M. C. B., De Lange, K. M., Moutsianas, L., Lee, J. C., Lamb, C. A., Luo, Y., *et al.* (2017). *Genome-Wide Association Study Implicates Immune Activation of Multiple Integrin Genes in Inflammatory Bowel Disease*. *Nature Genetics*, 49(2), 256–261. <https://doi.org/10.1038/ng.3760.Genome-wide>
- Kaya, B., Melhem, H., & Niess, J. H. (2021). *GPR35 in Intestinal Diseases: From Risk Gene to Function*. *Frontiers in Immunology*, 12, 717392. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717392>
- Keshтели, A. H., Madsen, K. L., & Dieleman, L. A. (2019). *Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review*

- of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients*, 11(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11071498>
- Kral, B. G., & Becker, L. C. (2016). Genetics of Coronary Disease. *Translational Research in Coronary Artery Disease: Pathophysiology to Treatment*, Ldl, 81–101. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00008-5>
- Kulkarni, V. S., Alagarsamy, V., Solomon, V. R., Jose, P. A., & Murugesan, S. (2023). Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 49(2), 157–166. <https://doi.org/10.1134/S1068162023020139>
- Lawrenson, K., Li, Q., Kar, S., Seo, J. H., Tyrer, J., Spindler, T. J., et al. (2015). Cis-eQTL Analysis and Functional Validation of Candidate Susceptibility Genes for High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Nature Communications*, 6(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms9234>
- Lee, J. K. (2021). Hygiene Hypothesis As the Etiology of Kawasaki Disease: Dysregulation of Early B Cell Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22). <https://doi.org/10.3390/ijms222212334>
- Li, H., Jin, Z., Li, X., Wu, L., & Jin, J. (2017). Associations between Single-Nucleotide Polymorphisms and Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancers in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Meta-Analysis. *Clinical and Translational Oncology*, 19(8), 1018–1027. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1634-1>
- Li, Y., Liao, W., Cargill, M., Chang, M., Matsunami, N., Feng, B. J., et al. (2010). Carriers of Rare Missense Variants in IFIH1 Are Protected from Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(12), 2768–2772. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.214>
- Luo, P., Yang, Z., Chen, B., & Zhong, X. (2020). The Multifaceted Role of CARD9 in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(1), 34–39. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14770>
- Luo, Y., de Lange, K. M., Jostins, L., Moutsianas, L., Randall, J., Kennedy, N. A., et al. (2017). Exploring the Genetic Architecture of Inflammatory Bowel Disease by Whole-Genome Sequencing Identifies Association at ADCY7. *Nature Genetics*, 49(2), 186–192. <https://doi.org/10.1038/ng.3761>
- Ma, C., Battat, R., Dulai, P. S., Parker, C. E., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. (2019). Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*, 79(12), 1321–1335. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01169-y>
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., et al. (2017). Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-Intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-Anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- Maia, R. T., & Campos, M. de A. (2021). Introductory Chapter: Genetic Variation - The Source of Biological Diversity (R. T. Maia & M. de A. Campos (eds.); p. Ch. 1). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96499>
- Martin, P. J., Storer, B. E., Levine, D. M., & Hansen, J. A. (2021). Genetic Variants Associated with Inflammatory Bowel Disease and Gut Graft-Versus-Host Disease. *Blood Advances*, 5(21), 4456–4464. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004959>
- Moaz, M., Youssry, S., Moaz, A., & Abdelrahman, M. (2020). Study of Toll-Like Receptor 4 Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer: Correlation with Clinicopathological Features. *Immunological Investigations*, 49(5), 571–584. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1716787>
- Mustika, S., Triana, N., Idfwruv, L., Diphg, V., Lghqwli, W. R., Suhydohqfh, W. K. H., et al. (2016). 31 69720-ID-none. *The Indonesian Journal of Gastroenterology*,

- Hepatology and Digestive Endoscopy*, 17(1), 5–9.
- Naithani, N., Sinha, S., Misra, P., Vasudevan, B., & Sahu, R. (2021). *Precision Medicine: Concept and Tools*. *Medical Journal Armed Forces India*, 77(3), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.06.021>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., et al. (2017). *Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies*. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Ntunzwenimana, J. C., Boucher, G., Paquette, J., Gosselin, H., Alikashani, A., Morin, N., et al. (2021). *Functional Screen of Inflammatory Bowel Disease Genes Reveals Key Epithelial Functions*. *Genome Medicine*, 13(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00996-7>
- Pazmandi, J., Kalinichenko, A., Ardy, R. C., & Boztug, K. (2019). *Early-Onset Inflammatory Bowel Disease as A Model Disease to Identify Key Regulators of Immune Homeostasis Mechanisms*. *Immunological Reviews*, 287(1), 162–185. <https://doi.org/10.1111/imr.12726>
- Pellenz, F. M., Dieter, C., Lemos, N. E., Bauer, A. C., de Souza, B. M., & Crispim, D. (2021). *Association of Tyk2 Polymorphisms with Autoimmune Diseases: A Comprehensive and Updated Systematic Review with Meta-Analysis*. *Genetics and Molecular Biology*, 44(2), 1–15. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2020-0425>
- Ramsey, L. B., Brown, J. T., Vear, S. I., Bishop, J. R., & Van Driest, S. L. (2020). *Gene-Based Dose Optimization in Children*. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60, 311–331. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023459>
- Ran, Z., Wu, K., Matsuoka, K., Jeen, Y. T., Wei, S. C., Ahuja, V., et al. (2021). *Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology Practice Recommendations for Medical Management and Monitoring of Inflammatory Bowel Disease in Asia*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 36(3), 637–645. <https://doi.org/10.1111/jgh.15185>
- Sasaki, M. M., Skol, A. D., Hungate, E. A., Bao, R., Huang, L., Kahn, S. A., et al. (2016). *Whole-Exome Sequence Analysis Implicates Rare IL17REL Variants in Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(1), 20–27. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000610>
- Selinger, C. P., Andrews, J. M., Titman, A., Norton, I., Jones, D. B., McDonald, C., et al. (2014). *Long-Term Follow-Up Reveals Low Incidence of Colorectal Cancer, but Frequent Need for Resection, Among Australian Patients with Inflammatory Bowel Disease*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(4), 644–650. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.017>
- Spinelli, A., Bonovas, S., Burisch, J., Kucharzik, T., Adamina, M., Annese, V., et al. (2022). *ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(2), 179–189. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177>
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., et al. (2021). *The STRING Database in 2021: Customizable Protein-Protein Networks, and Functional Characterization of User-Uploaded Gene/Measurement Sets*. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D605–D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
- Tao, P., Zhang, B., Lin, J., & Wang, S. (2021). *Thrombospondin-1 Aggravates Colonic Mucosal Inflammatory Injuries Via Promoting the Differentiation of CD11c + Macrophages with Lysosomal Activity Limited in Colitis*. 1(23), 0–3. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6034>
- Thomas, P. D. (2017). *The Gene Ontology Handbook*. 1446, 1–9.

- <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3743-1>
Tronccone, E., Marafini, I., Stolfi, C., & Monteleone, G. (2021). *Involvement of SMAD7 in Inflammatory Diseases of the Gut and Colon Cancer*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8).
<https://doi.org/10.3390/ijms22083922>
- Wang, D., Wang, W., Bing, X., Xu, C., Qiu, J., Shen, J., et al. (2023). *GPR35-Mediated Kynurenic Acid Sensing Contributes to Maintenance of Gut Microbiota Homeostasis in Ulcerative Colitis*. *FEBS Open Bio*, 13(8), 1415–1433. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13673>
- Wang, T., Niu, Q., Zhang, T., Zheng, X., Li, H., Gao, X., et al. (2022). *Cis-eQTL Analysis and Functional Validation of Candidate Genes for Carcass Yield Traits in Beef Cattle*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23).
<https://doi.org/10.3390/ijms232315055>
- Weersma, R. K., Crusius, J. B. A., Roberts, R. L., Koeleman, B. P. C., Palomino-Morales, R., Wolfkamp, S., et al. (2010). *Association of FCGR2A, but Not FCGR3A, with Inflammatory Bowel Diseases Across Three Caucasian Populations*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(12), 2080–2089.
<https://doi.org/10.1002/ibd.21342>
- Welsh, S., Sam, Z., Seenan, J. P., & Nicholson, G. A. (2023). *The Role of Appendicectomy in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 29(4), 633–646.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izac127>
- Yamazaki, M., Chung, H., Xu, Y., & Qiu, H. (2023). *Trends in the Prevalence and Incidence of Ulcerative Colitis in Japan and the US*. *International Journal of Colorectal Disease*. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04417-6>
- Ye, B. D., Choi, H., Hong, M., Yun, W. J., Low, H. Q., Haritunians, T., et al. (2016). *Identification of Ten Additional Susceptibility Loci for Ulcerative Colitis Through Immunochip Analysis in Koreans*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(1), 13–19.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000584>
- Zhang, C., Wang, W., Zhang, H., Wei, L., & Guo, S. (2016). *Association of FCGR2A Rs1801274 Polymorphism with Susceptibility to Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis*. *Oncotarget*, 7(26), 39436–39443.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9831>
- Zhang, Y. W., Xu, X. Y., Zhang, J., Yao, X., Lu, C., Chen, C. X., et al. (2019). *Missense Mutation in PRKCQ Is Associated with Crohn's Disease*. *Journal of Digestive Diseases*, 20(5), 243–247.
<https://doi.org/10.1111/1751-2980.12717>