

**INTEGRASI DATABASE GENOM DAN PENDEKATAN
BIOINFORMATIK UNTUK MENGIDENTIFIKASI
KANDIDAT TARGET OBAT *Myasthenia gravis***

TESIS



Oleh:

Dwiki Fitri

2108045016

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

**INTEGRASI DATABASE GENOM DAN PENDEKATAN
BIOINFORMATIK UNTUK MENGIDENTIFIKASI
KANDIDAT TARGET OBAT *Myasthenia gravis***

TESIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai Derajat
Pascasarjana Farmasi (M.Farm)**

Program Studi Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta



Kepada

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

PENGESAHAN TESIS

Berjudul

**INTEGRASI DATABASE GENOM DAN PENDEKATAN
BIOINFORMATIK UNTUK MENGIDENTIFIKASI KANDIDAT TARGET
OBAT *Myasthenia gravis***

Oleh :

Dwiki Fitri

2108045016

Dipertahankan di Hadapan Dewan Penguji Tesis
Program Pascasarjana Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada Tanggal : 26 Maret 2024



Yogyakarta, 27 Maret 2024

Dekan Fakultas Farmasi

Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si

Pembimbing Utama

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si

Penguji :

1. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D
2. Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si
3. apt. Lolita, S.Far., M.Sc., Ph.D
4. apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D

The image shows the signatures of the examiners on a grid of horizontal lines. The first line has a signature in blue ink. The second line has a signature in black ink. The third line has a signature in black ink. The fourth line has a signature in black ink.

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya :

Nama : Dwiki Fitri
NIM : 2108045016
Program Studi : Farmasi – S2
Judul Penelitian : Integrasi Database Genom Dan Pendekatan Bioinformatik
Untuk Mengidentifikasi Kandidat Target Obat *Myasthenia
gravis*

Menyatakan bahwa penelitian ini adalah hasil karya sendiri sepanjang pengetahuan peneliti tidak berisi materi-materi yang dipublikasikan atau ditulis oleh orang lain, kecuali pada bagian-bagian tertentu yang saya ambil sebagai acuan.

Apabila pernyataan ini tidak benar, sepenuhnya tanggung jawab saya.

Yogyakarta, 27 Maret 2024
Yang membuat pernyataan



Dwiki Fitri
NIM : 2108045016

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Dwiki Fitri
NIM : 2108045016
Program Studi : Farmasi – S2
Judul Penelitian : Integrasi Database Genom Dan Pendekatan Bioinformatik Untuk Mengidentifikasi Kandidat Target Obat *Myasthenia gravis*

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah mendapatkan gelar keserjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan dan hasil penelitian serta implementasi saya sendiri, tanpa bantuan dari pihak lain kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama penulis dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila dikemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

Yogyakarta, 27 Maret 2024

Yang Menyatakan



Dwiki Fitri

HALAMAN PERSETUJUAN AKSES

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Dwiki Fitri

NIM : 2108045016 Email : dwikifitri1@gmail.com

Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi S2

Judul Penelitian: Integrasi Database Genom Dan Pendekatan Bioinformatik Untuk
Mengidentifikasi Kandidat Target Obat *Myasthenia gravis*

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Perpustakaan Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut:

Saya (mengijinkan/~~tidak mengijinkan~~)* karya tersebut diunggah ke dalam Repository Perpustakaan Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 27 Maret 2024

Mahasiswa,



Dwiki Fitri

Pembimbing Pendamping

Pembimbing Utama



apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D



Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si

Ket:

*coret salah satu

**jika diijinkan TA dipublish maka ditandatangani dosen Pembimbing dan Mahasiswa

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warrahmatullohi Wabarrakatuh,

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul “Integrasi Database Genom Dan Pendekatan Bioinformatik Untuk Mengidentifikasi Kandidat Target Obat *Myasthenia gravis*”. Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai derajat Magister Farmasi pada Program Studi Pascasarjana Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Selama perencanaan, pelaksanaan, sampai penyelesaian Tesis ini, banyak pihak yang telah memberikan masukan, kritik, saran, dan dukungan moril maupun materil bagi penulis.

Dalam penyusunan Tesis ini melibatkan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menghaturkan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Muchlas, M.T. selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,
2. Dr. apt. Iis Wahyuningsih.,M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,
3. apt. Moch. Saiful Bachri, M.Si.,Ph.D selaku Ketua Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,
4. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D selaku dosen pembimbing utama tesis yang telah banyak memberikan fasilitas sehingga penelitian ini berjalan juga sangat bijak dan sabar dalam mengarahkan dan membimbing saya,

5. Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si selaku dosen pembimbing pendamping tesis yang telah banyak memberikan fasilitas sehingga penelitian ini berjalan juga sangat bijak dan sabar dalam mengarahkan dan membimbing saya,
6. apt. Lolita, S.Far., M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji 1 tesis yang telah memberi masukan sehingga penelitian ini berjalan juga sangat bijak dan sabar dalam mengarahkan saya,
7. apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji 2 tesis yang telah memberi masukan sehingga penelitian ini berjalan juga sangat bijak dan sabar dalam mengarahkan saya,
8. Seluruh dosen, karyawan dan staff Fakultas Farmasi dan Laboratorium Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,
9. Bapak dan Mama serta keluarga dan sahabat yang selalu memberikan doa dan dukungan sepenuh hati,
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, semoga amalan baiknya mendapat balasan dari Allah SWT.

Penulis menyadari Tesis yang disusun memiliki kekurangan, karena kesempurnaan hanya milik-Nya. Semoga Tesis ini bermanfaat bagi pembacanya, Aamiin.

Wassalamualaikum Warrahmatullohi Wabarrakatuh.

Yogyakarta, 27 Maret 2024

Penulis

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim....

Dengan menyebut Nama Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyangg, saya persembahkan tesis ini untuk :

1. Cinta pertamaku, panutanku dan pintu surgaku yaitu bapak dan mamaku H. Sakirun dan Hj. Fadilah, mereka memang tidak sampai menikmati bangku perkuliahan tetapi mereka sukses mengantarkan anak bungsunya ini sampai gelar magister. Doa, dukungan, motivasi, cinta, kasih dan materil lainnya mereka sumbangkan dengan ikhlas kepada saya, saya hanya bisa memberikan yang terbaik yang telah saya usahakan. Semoga Allah SWT memberikan keberkahan umur dan rezeki berkah barokah kepada bapak dan mama. Aamiin.
2. Mas dan mbakku tersayang, Wahyuningsih Amd.Keb & suami serta krucil ku kesayangan aunty Azka, Alvin dan calon dedek A, serta Amir Arif Budiman S.Kep & istri terima kasih sudah membimbing kehidupan dan kebersamai adik bungsumu ini sampai saat ini dan semoga seterusnya, semoga keluarga kalian diberikan rezeki, kesehatan dan keberkahan dunia akhirat. Aamiin.
3. Pemilik NIDN 0613129502 terima kasih telah kebersamai penulis selama penyusunan dan pengerjaan tesis dalam kondisi apapun, terima kasih telah menunggu tanpa memburu-buru, dan terima kasih telah menjadi rumah yang tidak hanya berupa tanah dan bangunan. Semoga Allah SWT senantiasa meridhoi jalan kita, Aamiin.
4. Teman sejawat magister famasi 2022 genap dan gasal terima kasih telah kebersamai selama hampir 2 tahun ini, semoga kita bisa memperoleh kesuksesan dan keberkahan di jalan masing-masing. Aamiin.
5. Tim hahahiki jadi dosen Unimugo, terima kasih sudah kebersamai dari 2016 semoga tetap solid sampai seterusnya, semoga pertemanan ini bukan hanya duniawi tetapi yang bisa mengingatkan kebaikan sampai surgawi. Aamiin.
6. Terakhir, saya persembahkan tesis ini untuk saya sendiri, terima kasih telah menjadi kuat sampai saat ini sangat tidak mudah menempuh pendidikan sarjana, profesi dan magister ini tetapi Allah tau saya kuat, terima kasih fisik dan mental yang bisa diajak kerjasama, semoga Allah senantiasa menghadirkan orang-orang baik yang membuat saya lebih kuat lagi, Aamiin.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDULii
PENGESAHAN TESIS	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	v
HALAMAN PERSETUJUAN AKSES	vi
KATA PENGANTAR	vii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Myasthenia gravis</i>	6
2.2 Patofisiologi <i>Myasthenia gravis</i>	7
2.3 Konsep Dasar Genomik.....	9
2.4 Pendekatan Bioinformatika untuk <i>Drug Repurposing</i>	11
2.5 Potensi Pendekatan Genomik untuk <i>Drug Repurposing</i>	13
2.6 Genomik Database.....	14
2.7 Kerangka Pikir Penelitian.....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
3.1 Desain Penelitian	21
3.2 Sumber Data Penelitian	22
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23

3.4 Definisi Operasional.....	23
3.5 Analisis Data	25
3.6 Alur Penelitian.....	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Profil SNP terkait <i>Myasthenia gravis</i>	27
4.2 Prioritas Gen Terkait <i>Myasthenia gravis</i>	27
4.3 Prioritas Gen Yang Berisiko Terhadap Kerentanan <i>Myasthenia gravis</i>	30
4.4 Identifikasi Gen Target Obat	32
4.5 Prioritas Obat Yang Berpotensi Digunakan Untuk <i>Myasthenia gravis</i>	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Gen terpilih berdasarkan 6 kriteria anotasi fungsional	32
Tabel 4.2. Obat yang disetujui untuk penyakit lain yang berpotensi digunakan untuk MG dengan bukti uji klinis maupun praklinis.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Autoantibodi menyerang reseptor dengan memblokir fungsi reseptor sehingga terjadinya <i>Myasthenia gravis</i>	9
Gambar 2.2 Kerangka Pikir Penelitian	19
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	26
Gambar 4.1 Jumlah gen dengan masing-masing anotasi fungsional	29
Gambar 4.2 Jumlah skor dari masing-masing gen	31
Gambar 4.3 Obat-obat yang disetujui oleh FDA untuk penyakit lain yang belum dilaporkan terkait pengobatan MG.....	41
Gambar 4.4 Obat-obat yang disetujui oleh FDA untuk penyakit lain yang belum dilaporkan terkait MG akan tetapi menargetkan gen dari obat-obat dengan bukti klinis dan praklinis	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tren Publikasi <i>Myasthenia gravis</i> dari tahun 1969 sampai 2023	53
Lampiran 2. Kolaborasi Penulis <i>Myasthenis Gravis</i> Berdasarkan Negara	53
Lampiran 3. Hasil SNP terkait MG dari <i>database</i> katalog GWAS sebanyak 26 SNP	54
Lampiran 4. Daftar kandidat obat dari 3 gen skor tertinggi	55
Lampiran 5. Artikel “Integration of genomics database and bioinformatics to identify genome-wide variants for <i>Myasthenia gravis</i> across multiple continents” .	56
Lampiran 6. Sertifikat Peserta dan Juara Pada Kegiatan PSPS Ke-6 di UNPAD	62
Lampiran 7. Poster “Integration of genomics database and bioinformatics to identify genome for <i>Myasthenia gravis</i> across multiple continents”	63

DAFTAR SINGKATAN

MG	: <i>Myasthenia gravis</i>
GWAS	: <i>Genome-Wide Association Study</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
<i>Cis-eQTL</i>	: <i>Cis – Expression Quantitative Trait Loci</i>
NHGRI	: <i>National Human Genome Research Institute</i>
KEGG	: <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
HGP	: <i>Human Genome Project</i>
ACh	: <i>Asetilkolin Reseptor</i>
NMJ	: <i>Neuromuscular Junction</i>
<i>HLA-DQA1</i>	: <i>Human Leukocyte Antigen – DQ Alpha 1</i>
<i>HLA-DRB1</i>	: <i>Human Leukocyte Antigen-DR Beta 1</i>
<i>CTLA4</i>	: <i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
<i>LTA</i>	: <i>Lymphotoxin alpha</i>
<i>PTPN22</i>	: <i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22</i>
<i>HLA-B</i>	: <i>Human Leukocyte Antigen-B</i>
<i>TNFRSF11A</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 11A</i>
<i>RBBP8</i>	: <i>Retinoblastoma Binding Protein 8</i>
<i>GMDS</i>	: <i>GDP-Mannose 4,6-Dehydratase</i>
<i>SFMBT2</i>	: <i>Scm-Related Gene Containing Four MBT Domains 2</i>
<i>HCG9</i>	: <i>Human Chorionic Gonadotropin, Beta 9</i>

INTISARI

Myasthenia gravis (MG) merupakan salah satu penyakit kelainan genetik. MG mirip dengan gangguan autoimun lainnya yang terjadi pada individu yang rentan secara genetik. Namun hingga saat ini penelitian yang berfokus kepada arah faktor genetik menjadi faktor resiko MG masih langka.

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk memetakan gen yang beresiko terhadap MG yang dapat mempengaruhi penyakit MG. Penelitian ini menggunakan beberapa database antara lain Katalog GWAS, HaploReg Versi 4.2, GTEX portal, Webgestalt, dan *Uniprot* untuk mendapatkan gen yang beresiko terhadap MG. Gen resiko tersebut dimasukkan ke dalam sumber database (DGIDB) *Drug Gene Interaction Database* untuk mendapatkan kandidat obat terkait MG, kemudian kandidat obat tersebut diteliti menggunakan *DrugBank*, dan *ClinicalTrial*.

Sebanyak 11 gen termasuk *Human Leukocyte Antigen – DQ Alpha 1 (HLA-DQA1)*, *Human Leukocyte Antigen-DR Beta 1 (HLA-DRB1)*, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4)*, *Lymphotoxin alpha (LTA)*, *Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22)*, *Human Leukocyte Antigen-B (HLA-B)*, *Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 11A (TNFRSF11A)*, *Retinoblastoma Binding Protein 8 (RBBP8)*, *GDP-Mannose 4,6-Dehydratase (GMDS)*, *Scm-Related Gene Containing Four MBT Domains 2 (SFMBT2)*, dan *Human Chorionic Gonadotropin, Beta 9 (HCG9)* teridentifikasi sebagai gen resiko yang beresiko terhadap kerentanan penyakit MG, dari 11 gen resiko tersebut didapatkan 7 gen yang memiliki skor ≥ 4 yang menjadi fokus kandidat obat MG termasuk gen *HLA-DQA*, *HLA-DRB1*, dan *CTLA4*.

Ketiga gen tersebut menghasilkan 39 kandidat obat yang terdiri dari 9 obat yang disetujui oleh FDA untuk penyakit lain dalam pengujian klinis dan praklinis terhadap MG. Sejumlah 29 dari 39 obat yang disetujui untuk penyakit lain yang belum dilaporkan tetapi berpotensi digunakan untuk MG. Kemudian 1 obat dari 39 kandidat obat yang belum dilaporkan terkait pengobatan MG. Implikasi pada penelitian ini mengevaluasi berbagai kemungkinan mempercepat proses pengembangan obat, dan meningkatkan pemahaman tentang dasar biologis dari MG.

Kata kunci: *Myasthenia gravis*, Autoimun, *Bioinformatik*, Variasi Gen.

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is one of the genetic disorders similar to other autoimmune disorders that occur in genetically susceptible individuals. However, research focusing on the genetic factors contributing to MG risk remains scarce to date. This study aims to map genes that predispose to MG and may influence the disease.

Several databases, including the GWAS Catalog, HaploReg Version 4.2, GTEX portal, Webgestalt, and Uniprot, were used to identify genes associated with MG risk. These risk genes were then inputted into the Drug Gene Interaction Database (DGIDB) to identify candidate drugs related to MG. Subsequently, these candidate drugs were investigated using DrugBank and ClinicalTrials databases.

A total of 11 genes, including *Human Leukocyte Antigen – DQ Alpha 1 (HLA-DQA1)*, *Human Leukocyte Antigen-DR Beta 1 (HLA-DRB1)*, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4)*, *Lymphotoxin alpha (LTA)*, *Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22)*, *Human Leukocyte Antigen-B (HLA-B)*, *Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 11A (TNFRSF11A)*, *Retinoblastoma Binding Protein 8 (RBBP8)*, *GDP-Mannose 4,6-Dehydratase (GMDS)*, *Scm-Related Gene Containing Four MBT Domains 2 (SFMBT2)*, dan *Human Chorionic Gonadotropin, Beta 9 (HCG9)*, were identified as biological risk genes for MG vulnerability. Among these 11 risk genes, 7 genes had scores ≥ 4 focus of MG drug candidate including *HLA-DQA1*, *HLA-DRB1*, and *CTLA4* with a score of 4.

These three genes yielded 39 MG drug candidates, comprising 9 drugs approved by the FDA for other diseases undergoing clinical and preclinical trials for MG. Additionally, 29 out of 39 drugs approved for other diseases have not been reported but have the potential to be used for MG. Only 1 drug out of the 39 drug candidates has not been reported for MG treatment. The implications of this research include the efficient evaluation of various drug candidates, accelerating the drug development process, and enhancing understanding of the biological basis of *Myasthenia gravis*.

Keywords: *Myasthenia gravis*, Autoimmune, Bioinformatics, Genetic Variation.