

**IDENTIFIKASI KANDIDAT TARGET OBAT *ULCERATIVE COLITIS*  
(UC) MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA MENUJU  
*PRECISION MEDICINE***

**TESIS**



Oleh:

**Rahman S Sianu**  
2107045005

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA  
2023**

**IDENTIFIKASI KANDIDAT TARGET OBAT *ULCERATIVE COLITIS*  
(UC) MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA MENUJU  
*PRECISION MEDICINE***

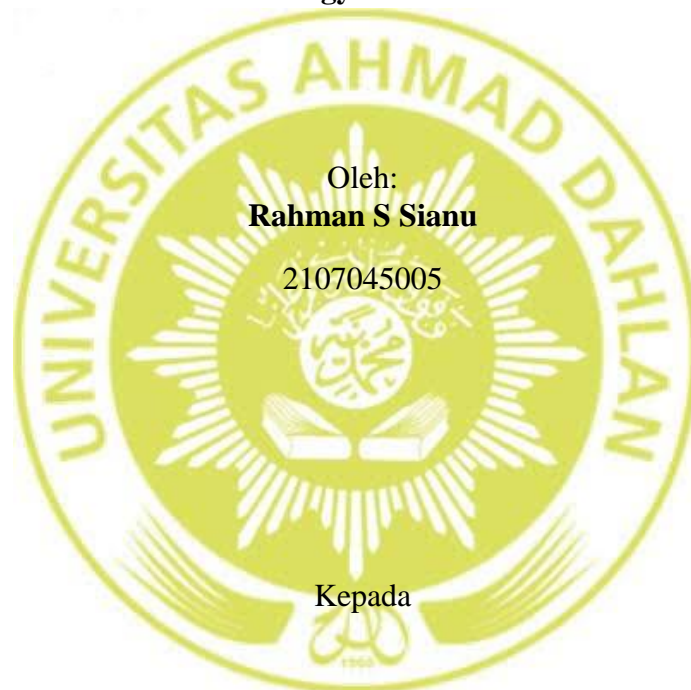
**TESIS**

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

**Program Studi Farmasi**

**Universitas Ahmad Dahlan**

**Yogyakarta**



Oleh:

**Rahman S Sianu**

2107045005

Kepada

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN**

**YOGYAKARTA**

**2023**

**PENGESAHAN TESIS**

Berjudul

**IDENTIFIKASI KANDIDAT TARGET OBAT *ULCERATIVE COLITIS (UC)* MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA MENUJU *PRECISION MEDICINE***

Oleh:

**Rahman S Sianu**

2107045005

Dipertahankan di Hadapan Dewan Penguji Tesis  
Program Pascasarjana Farmasi Universitas Ahmad Dahlan  
pada tanggal 28 November 2023



Mengetahui,  
Dekan Fakultas Farmasi

Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D

Penguji:

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

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Rahman S Sianu

NIM : 2107045005

Peminatan : Farmasi Klinis

Alamat : Jln. Wonosalam no. 3A, Ngaglik, Sleman, Yogyakarta

Email : [sianurahman977@gmail.com](mailto:sianurahman977@gmail.com)

No. Hp : 0812 1087 6792

Dengan surat ini, saya menyatakan dengan sungguh-sungguh dan sanggup untuk menyelesaikan persyaratan kelulusan terkait dengan artikel **paling lambat 6 bulan** setelah tanggal pelaksanaan yudisium. Karena belum terpenuhi persyaratan publikasi artikel, maka saya bersedia menerima konsekuensi penundaan penerimaan ijazah.

Demikian surat pernyataan kesanggupan saya buat dengan sebenar-benarnya dan penuh rasa tanggung jawab.

Yogyakarta, 26 Desember 2023

  
Rahman S Sianu  
2107045005

## **PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT**

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Rahman S Sianu  
NIM : 2107045005  
Program Studi : Farmasi – S2  
Judul Penelitian : Identifikasi Kandidat Target Obat *Ulcerative Colitis* (UC)  
Menggunakan Pendekatan Bioinformatika Menuju  
*Precision Medicine*

Dengan ini menyatakan bahwa:

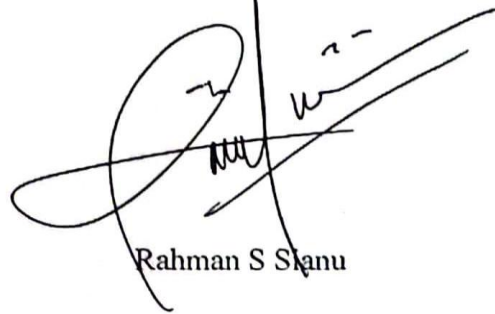
1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah mendapatkan gelar keserjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan dan hasil penelitian serta implementasi saya 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, 18 Desember 2023

Yang Menyatakan

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned over the printed name.

Rahman S Sianu

## HALAMAN PERSETUJUAN AKSES

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Rahman S Sianu  
NIM : 2107045005 Email : [sianurahman977@gmail.com](mailto:sianurahman977@gmail.com)  
Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi S2  
Judul Penelitian: Identifikasi Kandidat Target Obat *Ulcerative Colitis* (UC)  
Menggunakan Pendekatan Bioinformatika Menuju *Precision Medicine*

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 18 Desember 2023



Rahman S Sianu  
NIM: 2107045005

Mengetahui  
Pembimbing Utama



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

Ket:

\*coret salah satu

\*\*jika diizinkan TA dipublish maka ditandatangani dosen Pembimbing dan Mahasiswa



## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kemampuannya”

(QS. Al Baqarah: 286)

Dengan mengucapkan Alhamdulillah saya persembahkan sebuah karya tulis ilmiah ini untuk

### **Diri Sendiri**

Teruntuk diri sendiri terimakasih karena telah mau dan bertahan sampai saat ini dan mampu bertahan di titik ini

### **Mama dan Bapak serta Keluarga di Sulawesi**

Kedua orang tua dan keluargaku tercinta terimakasih untuk semuanya Alhamdulillah kini sudah berada di tahap ini, menyelesaikan karya tulis ilmiah ini sebagaimana perwujudan terakhir di pascasarjana ini. Saya persembahkan karya tulis ilmiah ini terutama untuk kalian berdua dan keluargaku. Terima kasih sudah mengantarkan saya berada di tempat ini, meskipun pada akhirnya perjalanan ini harus saya lewati sendiri tanpa lagi kalian temani.

### **Istri dan Calon Anak serta Keluarga di Padang**

Keluarga kecilku tercinta Istri dan calon Anakku terimakasih sudah mengizinkan saya untuk berjuang melanjutkan pendidikan dimana selalu menguras waktu untuk focus mengerjakan tugas kuliah, hasil karya saya persembahkan terutama untuk kalian berdua dan keluargaku.

### **Kucing Kesayanganku**

Untuk kalian makhluk kesayangan Rosulullah kucing kesayanganku, terimakasih sudah menjadi sahabat yang selalu memberikan semangat disaat saya dalam kondisi terpuruk.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT segala rahmat dan karunia beliau untuk memungkinkan penulis menyelesaikan penelitian dan tesisnya dengan judul “Identifikasi Kandidat Target Obat *Ulcerative Colitis* (UC) Menggunakan Pendekatan Bioinformatika Menuju *Precision Medicine*”. Penulisan tesis ini terstruktur memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi di Jurusan Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Penulis memahami baik artikel maupun penyusunan Tesis ini termasuk bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam konten ini dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Apt. Lalu Muhammad Irham. M.Farm., Ph.D, selaku dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan penuh, serta arahan dan masukan selama proses penelitian dan penulisan Tesis ini.
2. Apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D selaku dosen Pembimbing Pendamping yang telah dengan sabar, memberikan banyak masukan serta meluangkan waktunya untuk membimbing penulisan Tesis ini.
3. Apt. Lolita. M.Sc., Ph.D, selaku Reviewer dalam Seminar Proposal yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan Tesis ini.
4. Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani., M.Si selaku penguji dalam ujian pendadaran Tesis yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan Tesis ini.
5. Dr. Apt. Moch. Saiful Bachri, M.Si, selaku kepala Program Studi S2 Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
6. Dr. Apt. Iis Wahyuningsih, M.Si, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
7. Dr. Muchlas, M.T, selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

9. Seluruh staff, karyawan, dan laboran laboratorium Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta atas bantuannya selama proses perkuliahan dan penelitian.
10. Seluruh keluarga yang selalu memberikan dukungan moril maupun material kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan studi dan penulisan Tesis ini.
11. Teman-teman mahasiswa S2 Farmasi Klinis dan POKBA Angkatan Ganjil tahun 2021 yang banyak memberikan bantuan dan masukan dalam penyusunan Tesis ini.
12. Serta teman-teman Muhammad Ma'ruf, Dwiki Fitri, Anisa Devi Kharisma Wibowo, dan Ayu Lifa Nur Kartikasari di bawah bimbingan bapak Apt. Lalu Muhammad Irham. M.Farm., Ph.D yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis dalam penyusunan Tesis ini.

Semoga Allah SWT melimpahkan Rahmat-Nya kepada semua pihak yang sudah membantu. Penulis menyadari, bahwa Tesis ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sekiranya dapat memperbaiki Tesis ini. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun pihak yang berkepentingan. Amin yaa rabbal'alamin.

Yogyakarta, 18 Desember 2023

Penulis,

Rahman S Sianu

## DAFTAR ISI

PENGESAHAN TESIS .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN AKSES .....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vii
KATA PENGANTAR .....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
INTISARI.....	xvii
<i>ABSTRACT</i> .....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian .....	1
1.2 Rumusan Masalah Penelitian.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Ulcerative Colitis</i> (UC).....	6
2.2 Patofisiologi <i>Ulcerative Colitis</i> .....	7
2.3 Bioinformatika untuk <i>Drug Repurposing</i> .....	9
2.4 <i>Genome – Wide Association Studies (GWAS) catalog</i> .....	13
2.5 Kelebihan dan Keterbatasan <i>Genome – Wide Association Studies</i> ( <i>GWAS) catalog</i> .....	15
2.6 Pemantauan <i>Single Nucleotide Polymorphism (SNP)</i> .....	16
BAB III. METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Desain Penelitian .....	18
3.2 Waktu Penelitian.....	18
3.3 Sumber Data.....	18
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	20
3.5 Defenisi Operasional.....	20
3.6 Alur Kerja Penelitian .....	21
3.7 Analisis Data.....	22
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	25
4.1. Identifikasi Gen yang Berhubungan dengan Penyakit <i>Ulcerative Colitis</i> (UC) .....	26
4.2. Identifikasi Gen yang Berisiko pada penyakit <i>Ulcerative Colitis</i> (UC) .	38

4.3. Kandidat Target Obat Baru ( <i>Drug Repurposing</i> ) .....	43
KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
DAFTAR PUSTAKA .....	49

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Jenis - jenis <i>Drug Repurposing</i> .....	13
<b>Tabel 2.</b> Pengaruh perubahan susunan <i>SNP</i> terhadap Translasi.....	17
<b>Tabel 3.</b> <i>Minor Allele Frequencies (MAF) of the Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) in Ulcerative Colitis</i> .....	26
<b>Tabel 4.</b> Gen-Gen yang berisiko pada Penyakit <i>Ulcerative Colitis</i> Berdasarkan Kriteria Enam Anotasi Fungsional.....	38
<b>Tabel 5.</b> Kandidat Target Obat untuk Penyakit <i>Ulcerative Colitis</i> .....	43

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Patofisiologi <i>Ulcerative Colitis</i> .....	9
<b>Gambar 2.</b> Sistematis <i>Drug Repurposing</i> dengan database Genomik pada <i>Ulcerative Colitis</i> .....	21
<b>Gambar 3.</b> Interaksi Protein-Protein yang Berhubungan dengan <i>Ulcerative Colitis</i> .....	40
<b>Gambar 4.</b> Hubungan Protein dan Target Obat pada <i>Ulcerative Colitis</i> .....	45



## LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> GWAS <i>catalog</i> dengan kata kunci <i>Ulcerative Colitis</i> .....	57
<b>Lampiran 2.</b> Penentuan SNP pada GWAS <i>catalog</i> dengan menggunakan <i>p value</i> ( $<10^{-8}$ ).....	58
<b>Lampiran 3.</b> Identifikasi SNP yang mengalami <i>missense</i> menggunakan <i>Haploreg v4.2 database</i> .....	59
<b>Lampiran 4.</b> Identifikasi Protein-Protein Interaksi menggunakan <i>STRING database</i> .....	60
<b>Lampiran 5.</b> Identifikasi <i>cis-eQTL</i> menggunakan <i>Uniprot database</i> yang terintegrasi dengan <i>Bgee database</i> .....	61
<b>Lampiran 6.</b> Webgestalt <i>database</i> terkait <i>Gene Ontology (GO)</i> dan <i>KEGG pathway</i> pada <i>Ulcerative Colitis</i> .....	63
<b>Lampiran 7.</b> <i>KEGG pathway</i> yang terintegrasi dengan <i>Uniprot database</i> .....	65
<b>Lampiran 8.</b> <i>Drug Gene Interaction Database (DGIdb)</i> .....	69
<b>Lampiran 9.</b> <i>Drugbank database</i> .....	70
<b>Lampiran 10.</b> <i>Drug-Gene Interactions database (DGIdb)</i> dan <i>Drugbank database</i> pada <i>Ulcerative Colitis</i> .....	71

## DAFTAR SINGKATAN

<b><i>ADCY7</i></b>	<i>Adenylate Cyclase 7</i>
<b><i>APC</i></b>	<i>Antigen Presenting Cell</i>
<b><i>ATP</i></b>	<i>Adenosine Triphosphate</i>
<b><i>cAMP</i></b>	<i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
<b><i>CARD9</i></b>	<i>Caspase Recruitment Domain-containing Protein 9</i>
<b><i>DGIdb</i></b>	<i>Drug-Gene Interaction database</i>
<b><i>FCGR2A</i></b>	<i>Immunoglobulin Fc Gamma Region Receptor 2-A</i>
<b><i>FUT2</i></b>	<i>Fucosyltransferase 2</i>
<b><i>GCKR</i></b>	<i>Glucokinase Regulator</i>
<b><i>GPR35</i></b>	<i>G-Protein Coupled Receptor 35</i>
<b><i>GPSM1</i></b>	<i>G Protein Signaling Modulator 1</i>
<b><i>GSDMB</i></b>	<i>Gasdermin type B</i>
<b><i>GWAS</i></b>	<i>Genomic-Wide Association Studies</i>
<b><i>IBD</i></b>	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
<b><i>IFIH1</i></b>	<i>Interferon-Induced Helicase C Domain-containing Protein 1</i>
<b><i>IL17REL</i></b>	<i>Putative Interleukin-17 Receptor E-like</i>
<b><i>IL23R</i></b>	<i>Interleukin 23 Receptor</i>
<b><i>IL7R</i></b>	<i>Interleukin-7 Receptor</i>
<b><i>JAK</i></b>	<i>Janus Kinase</i>
<b><i>LPS</i></b>	<i>Lipopolysaccharide</i>
<b><i>MDP</i></b>	<i>Muramyl Dipeptide</i>
<b><i>MST1</i></b>	<i>Macrophage Stimulatory Protein</i>

<b><i>NF-<math>\kappa</math>B</i></b>	<i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
<b><i>NK cell</i></b>	<i>Natural Killer cell</i>
<b><i>NOD2</i></b>	<i>Nucleotide Oligomeriation Domain-2</i>
<b><i>PLCG2</i></b>	<i>Phospholipase C-Gamma 2</i>
<b><i>PRKCQ</i></b>	<i>Protein Kinase C Theta type</i>
<b><i>SH2B3</i></b>	<i>SH2B adapter protein 3</i>
<b><i>SMAD3</i></b>	<i>Mothers against Decapentaplegic Homolog 3</i>
<b><i>SNP</i></b>	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
<b><i>TCR</i></b>	<i>T-Cell Receptor</i>
<b><i>TLR4</i></b>	<i>Toll-Like Receptor 4</i>
<b><i>TNF-<math>\alpha</math></i></b>	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
<b><i>TYK2</i></b>	<i>Tyrosine Kinase 2</i>
<b><i>UC</i></b>	<i>Ulcerative Colitis</i>

## INTISARI

*Ulcerative Colitis* (UC) merupakan suatu inflamasi kronis yang terjadi pada lapisan saluran cerna terutama pada rektum dan kolon. Faktor genetik merupakan salah satu penyebab terjadinya penyakit UC. Hal ini menjadi tantangan dalam menemukan obat baru untuk mengobati penyakit berdasarkan gen target tertentu. Maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi kandidat target terapi pada UC. Penelitian ini menggunakan *Genomic – Wide Association Studies* (GWAS) *catalog* untuk mengumpulkan data terkait variasi gen yang berhubungan dengan UC dengan *p value*  $<10^{-8}$ . SNPs yang mengalami *missense* menjadi fokus utama pada tahap ini. Pada tahap selanjutnya, menentukan gen target dengan dilakukan klasifikasi skor berdasarkan *Six Functional Annotation Criteria* meliputi *Protein-Protein Interaction* (PPI), *cis-eQTL*, *Biological Process*, *Cellular Component*, *Molecular Function* dan *KEGG pathway*. Gen-gen yang menjadi target terapi kemudian diidentifikasi interaksi Gen-Obat dengan menggunakan Drugbank dan DGIdb *database*. Fokus utama dalam pemilihan kandidat obat baru yaitu obat yang memiliki aksi farmakologi dan belum dilakukan uji pra klinis maupun uji klinis. Dari analisis ini, diperoleh 760 SNPs dan 24 SNP yang mengalami *missense*. Berdasarkan kriteria enam anotasi fungsional diperoleh 16 gen yang memiliki skor  $\geq 2$ , dimana 3 gen menunjukkan adanya interaksi dengan obat yang sudah di-*approved* sehingga berpotensi digunakan sebagai target terapi untuk UC yaitu *PRKCQ*, *TLR4* dan *SH2B3*. Obat-obat yang berpotensi digunakan adalah Cyclobenzaprine (inhibitor *TLR4*), Tamoxifen dan Benzoyl Peroxide (inhibitor *PRKCQ*) dan Pazopanib (inhibitor *SH2B3*). Secara keseluruhan, penelitian ini telah menghasilkan kandidat obat paling menjanjikan yang belum dilaporkan sebagai obat anti UC dan menawarkan pendekatan penggunaan kembali obat untuk memberikan bukti empiris bagi penemuan obat terkait UC.

**Kata Kunci:** Bioinformatik, *Drug Repurposing*, Genomik, GWAS, *Ulcerative Colitis*

## **ABSTRACT**

*Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammation of the lining of the digestive tract, especially in the rectum and colon. Genetic factors are one of the causes of UC. This becomes a challenge in finding new drugs to treat diseases based on specific target genes. So the aim of this research is to identify candidate therapeutic targets in UC. This research uses the Genomic-Wide Association Studies (GWAS) catalog to collect data regarding gene variations associated with UC with  $p$ -value  $<10^{-8}$ . Missense SNPs are the main focus at this stage. In the next stage, determine the target gene by classifying the score based on the six functional annotation criteria including protein-protein interaction (PPI), cis-eQTL, Biological Process, Cellular Component, Molecular Function and KEGG Molecular Pathway. Genes that are targeted for therapy are then identified for gene\_drug interactions using Drugbank and DGIdb database. The main focus in selecting new drugs that have pharmacological action and have not yet undergone pre-clinical trial and clinical trials. From this analysis, 760 SNPs were obtained and 24 SNPs were missense. Based on the six functional annotation criteria, 16 genes were obtained that had a score of  $\geq 2$ , which 3 genes showed interaction with approved drugs so that they could potentially be used as therapeutic targets for UC, namely PRKCQ, TLR4 and SH2B3. The drugs that are candidates for new drugs are Cyclobenzaprine (inhibitor TLR4), Tamoxifen dan Benzoyl Peroxide (inhibitor PRKCQ) dan Pazopanib (inhibitor SH2B3). Overall, this study has yielded the most promising drug candidates not yet reported as anti-UC drugs and offers a drug repurposing approach to provide empirical evidence for UC-related drug discovery.*

**Keyword:** *Bioinformatics, Drug Repurposing, Genomic, GWAS, Ulcerative Colitis*