

Identifikasi Variasi dan Ekspresi Gen pada Penyakit Alergi dengan Pendekatan Bioinformatika

Identification of Gene Variations and Gene Expression in Allergic Diseases Using a Bioinformatics Approach

Naila Ismatun Hasanah¹, Ilham Alifiar^{2*}, Rahmawati³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu Kec. Cibureum, Kota Tasikmalaya, Jawa Barat 46196, Indonesia.
Email: ilhamalifiar@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Alergi merupakan respons imun yang abnormal atau berlebihan terhadap alergen yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Identifikasi variasi genetik yang berkontribusi terhadap kerentanan alergi menjadi penting untuk memahami mekanisme molekuler penyakit serta mendukung pengembangan biomarker dan terapi lebih personal. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi genetik serta profil ekspresi gen yang berperan dalam penyakit alergi menggunakan pendekatan bioinformatika. **Metode Penelitian:** Penelitian dilakukan dengan pendekatan bioinformatika menggunakan *database GWAS Catalog, HaploReg v4.2, SNPnexus, GTEx Portal, dan Ensembl Genome Browser*. **Hasil:** Sebanyak 18 SNP varian *missense* teridentifikasi berhubungan dengan penyakit alergi. Tiga SNP, yaitu rs1805009 (MC1R), rs183884396 (TESPA1), dan rs59039403 (NLRP10) menunjukkan skor prediksi tertinggi (1,000), sehingga diperkirakan memiliki dampak biologis paling signifikan. Analisis ekspresi gen menunjukkan ekspresi dominan pada jaringan *whole blood, EBV-transformed lymphocytes*, serta jaringan kulit (*skin-sun exposed*). **Kesimpulan:** SNP varian *missense* yang teridentifikasi berpotensi berkontribusi terhadap patogenesis alergi dan dapat menjadi dasar pengembangan biomarker genetik serta pendekatan terapi yang lebih personal.

Kata kunci: Penyakit Alergi; Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP); Ekspresi Gen; Bioinformatika

Abstract

Background: Allergy is an abnormal or excessive immune response to allergens involving complex interactions between genetic and environmental factors. Identification of genetic variations contributing to allergy susceptibility is important to understand molecular mechanisms and support the development of personalized biomarkers and therapies. **Objective:** This study aimed to identify genetic variations and gene expression profiles associated with allergic diseases using a bioinformatics approach. **Research Methods:** The study was conducted using a bioinformatics approach by analyzing data from *GWAS Catalog, HaploReg v4.2, SNPnexus, GTEx Portal, and Ensembl Genome Browser*. **Results:** A total of 18 *missense* single-nucleotide polymorphism variants are associated with allergic diseases. Three variants, namely rs1805009 (MC1R), rs183884396 (TESPA1), and rs59039403 (NLRP10), show the highest prediction score (1.000), indicating the most significant biological impact. Gene expression analysis shows dominant expression in *whole blood, EBV-transformed lymphocytes, and skin (sun-exposed)*. **Conclusion:** The identified *missense* variants potentially contribute to the pathogenesis of allergic diseases and may serve as a basis for the development of genetic biomarkers and personalized therapeutic approaches.

Keywords: Allergic Disease; Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP); Gene Expression; Bioinformatics

*Corresponding author: Ilham Alifiar, Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia.
E-mail : ilhamalifiar@gmail.com
Doi : 10.35451/0y6eqw75
Received : February 3, 2026, Accepted: April 20, 2026, Published: April 30, 2026
Copyright: © 2025 Ilham Alifiar (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Alergi merupakan respons imun yang abnormal atau berlebihan terhadap alergen, yang melibatkan berbagai mekanisme hipersensitivitas, baik yang dimediasi oleh antibodi, sel imun, jaringan maupun jalur metabolik [1]. Kondisi ini mencakup berbagai manifestasi klinis, seperti rinitis alergi, alergi makanan, dermatitis atopik, asma, alergi obat, serta reaksi alergi terhadap serangga, dan pada kasus tertentu dapat berkembang menjadi anafilaksis [2]. Etiologi penyakit alergi bersifat multifaktorial dan dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Alergen lingkungan berperan sebagai pemicu hipersensitivitas, sedangkan munculnya respons klinis ditentukan oleh kerentanan individu. Faktor genetik menjadi dasar kerentanan tersebut, yang tercermin dari kecenderungan alergi bersifat hereditas dan dapat muncul dengan manifestasi yang lebih berat pada keturunan. Oleh karena itu, identifikasi faktor risiko alergi penting untuk memahami mekanisme patogenesis penyakit serta menentukan kelompok individu yang berisiko [3].

Secara patofisiologis, respons alergi umumnya dimediasi oleh reaksi hipersensitivitas tipe I, yang ditandai dengan produksi imunoglobulin E (IgE) spesifik terhadap alergen. Aktivasi sistem imun adaptif, termasuk proliferasi limfosit dan produksi imunoglobulin, berperan penting dalam regulasi respon imun terhadap antigen [4]. Paparan ulang alergen akan memicu aktivasi sel mastosit dan basofil melalui ikatan IgE pada reseptor FcεRI, sehingga menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, leukotrien, dan sitokin yang menimbulkan gejala klinis alergi. Selain mekanisme yang dimediasi IgE, jalur imun lain yang melibatkan sel T, imunoglobulin non-IgE, serta mekanisme imun bawaan juga berperan dalam patogenesis berbagai manifestasi penyakit alergi [2]. Dalam proses tersebut, sitokin seperti interleukin berperan sebagai mediator penting dalam regulasi respon imun, termasuk dalam aktivasi dan proliferasi sel imun adaptif [5].

Meskipun peran faktor genetik dalam penyakit alergi telah diketahui secara luas, mekanisme molekuler yang mendasari kerentanan individu terhadap alergi masih belum sepenuhnya dipahami. Hingga saat ini, belum tersedia biomarker genetik yang dapat digunakan secara luas untuk memprediksi risiko terjadinya alergi maupun untuk menjelaskan variasi manifestasi klinis dan perbedaan respons terapi antar individu. Kompleksitas jalur imunologis serta heterogenitas fenotipe penyakit alergi menunjukkan adanya kesenjangan pengetahuan yang memerlukan pendekatan molekuler yang lebih komprehensif untuk mengungkap dasar biologis penyakit ini.

Perkembangan metode komputasi dalam penelitian farmasi telah memungkinkan analisis molekuler dan eksplorasi target biologis secara lebih efisien melalui pendekatan *in silico*, termasuk dalam analisis data genomik [6]. Seiring dengan kemajuan teknologi genomik, *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) memungkinkan identifikasi variasi genetik pada penyakit alergi dalam skala genom [7]. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan memprioritaskan gen kandidat terkait alergi menggunakan data GWAS melalui integrasi berbagai basis data bioinformatika.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika untuk mengidentifikasi dan menganalisis variasi genetik yang terkait dengan penyakit alergi. *Single-Nucleotide Polymorphisms* (SNP) yang berkaitan dengan penyakit alergi diperoleh dari database *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) GWAS Katalog dengan menggunakan kata kunci "*allergic disease*" (MONDO ID: MONDO_0005271). Data tersebut diakses pada 8 Januari 2026. Berdasarkan hasil penelusuran, diperoleh total 1819 SNP yang dilaporkan memiliki keterkaitan dengan penyakit alergi. Selanjutnya, SNP yang diperoleh difokuskan pada varian *missense*, yaitu varian yang berpotensi terjadi mutasi berupa perubahan asam amino atau protein [8]. Identifikasi SNP varian *missense* dilakukan menggunakan database HaploReg v4.2. Dari total 1819 SNP, diperoleh 30 SNP yang termasuk dalam varian *missense*.

HaploReg v4.2 merupakan database bioinformatika yang dirancang untuk kemudahan penggunaan dan integrasi data, khususnya dalam tujuan identifikasi SNP. Identifikasi SNP yang berkaitan dengan penyakit alergi dilakukan dengan menerapkan *p-value* $<10^{-8}$ dari GWAS katalog. Nilai *p-value* $<10^{-8}$ digunakan sebagai batas signifikansi untuk mengurangi hasil kemungkinan positif palsu [9]. Prediksi dampak fungsional SNP varian *missense* dilakukan menggunakan database SNPnexus dengan skor PolyPhen untuk mengidentifikasi potensi

kerusakan protein. Selanjutnya dilakukan evaluasi SNP menggunakan GTEx Portal untuk mengidentifikasi profil ekspresi genetik pada berbagai jaringan yang berkaitan dengan penyakit alergi. Berdasarkan jenis alel dari masing-masing SNP, distribusi kerentanan genetik pada populasi dianalisis. Frekuensi alel untuk populasi Eropa, Afrika, Amerika dan Asia diperoleh dari database genetik HaploReg v4.2 dan Ensembl Genome Browser.

3. HASIL

Berdasarkan hasil analisis GWAS, diperoleh sebanyak 30 varian SNP varian *missense* yang berhubungan dengan penyakit alergi dengan nilai *p-value* < 10⁻⁸. Nilai tersebut menunjukkan tingkat signifikansi yang memenuhi ambang batas signifikansi genom secara luas. Daftar SNP yang teridentifikasi beserta gen terkait disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Identifikasi SNP Varian *Missense* pada Penyakit Alergi dengan Nilai *p-value* < 10⁻⁸

No	Kode gen	SNP	P-Value
1	HLA-B	rs1050538	4,00E ⁻¹¹
2	PLCL1	rs1064213	5,00E ⁻¹²
3	ZDHHC12	rs11539209	7,00E ⁻¹³
4	SLC39A8	rs13107325	4,00E ⁻¹¹
5	SLC45A2	rs16891982	5,00E ⁻¹³
6	OTULINL	rs16903574	1,00E ⁻¹²
7	LRP1	rs1799986	7,00E ⁻¹¹
8	MC1R	rs1805007	3,00E ⁻²⁰
9	MC1R	rs1805009	3,00E ⁻¹⁰
10	TESPA1	rs183884396	3,00E ⁻¹⁰
11	DSC1, DSCAS	rs200047736	4,00E ⁻⁰⁹
12	IL13, TH2LCRR	rs20541	5,00E ⁻¹³
13	IL6R	rs2228145	5,00E ⁻¹⁰
14	SPATA31F3	rs276666	8,00E ⁻¹¹
15	NFILZ	rs2918299	9,00E ⁻²³
16	ALOX15	rs34210653	2,00E ⁻⁰⁹
17	DOK2	rs34215892	1,00E ⁻³⁶
18	RTEL1, RTEL1-TNFRSF6B	rs41309367	2,00E ⁻¹³
19	TLR1	rs4833095	5,00E ⁻¹²
20	TLR1	rs5743618	1,00E ⁻²³
21	NLRP10	rs59039403	4,00E ⁻²⁴
22	CHROMR, PRKRA	rs62176107	1,00E ⁻³⁴
23	TESPA1	rs62623446	1,00E ⁻¹¹
24	RUNX3	rs6672420	4,00E ⁻⁰⁹
25	HLA-DRB1	rs707954	1,00E ⁻¹³
26	GSDMA	rs7212938	4,00E ⁻¹⁰
27	PON1	rs854560	2,00E ⁻¹²
28	SLC2A4RG	rs8957	7,00E ⁻¹¹
29	TNFRSF6B, RTEL1-TNFRSF6B	rs909341	8,00E ⁻¹⁰
30	INPP5D	rs9247	3,00E ⁻⁰⁹

SNP varian *missense* yang telah teridentifikasi selanjutnya dianalisis untuk memprediksi dampak fungsionalnya terhadap protein menggunakan skor *Polymorphism Phenotyping* (PolyPhen). Analisis ini dilakukan untuk menilai potensi perubahan asam amino akibat variasi nukleotida terhadap struktur dan fungsi protein yang dikodekan. Hasil prediksi dampak fungsional SNP terhadap protein berdasarkan skor PolyPhen, disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Prediksi Dampak Fungsional SNP Varian Missense Berdasarkan Skor PolyPhen

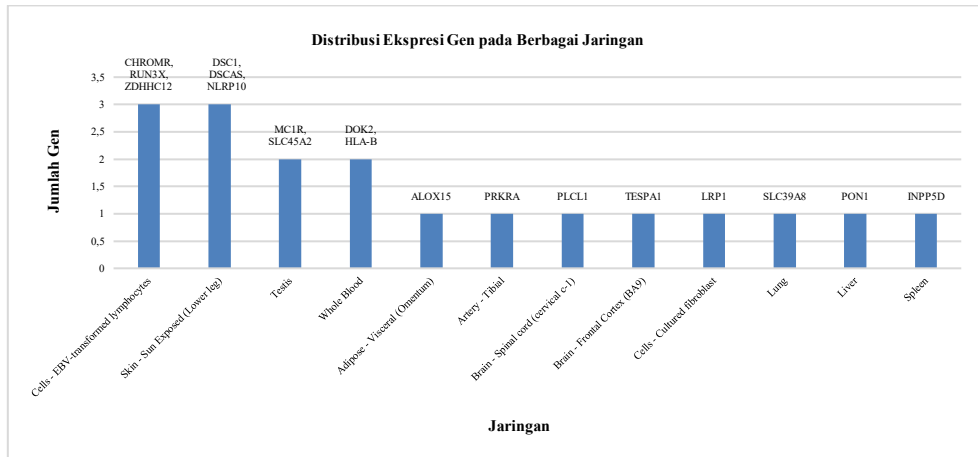
Gen	Kromosom	SNP	Skor	Prediksi
HLA-B	Chr6	rs1050538	0,994	<i>Probably Damaging</i>
PLCL1	Chr2	rs1064213	0,997	<i>Probably Damaging</i>
ZDHHC12	Chr9	rs11539209	0,997	<i>Probably Damaging</i>
SLC39A8	Chr4	rs13107325	0,793	<i>Possibly Damaging</i>
SLC45A2	Chr5	rs16891982	0,996	<i>Probably Damaging</i>
LRP1	Chr12	rs1799986	0,998	<i>Probably Damaging</i>
MC1R	Chr16	rs1805007	0,998	<i>Probably Damaging</i>
MC1R	Chr16	rs1805009	1,000	<i>Probably Damaging</i>
TESPA1	Chr12	rs183884396	1,000	<i>Probably Damaging</i>
DSC1, DSCAS	Chr18	rs200047736	0,998	<i>Probably Damaging</i>
ALOX15	Chr17	rs34210653	0,999	<i>Probably Damaging</i>
DOK2	Chr8	rs34215892	0,916	<i>Probably Damaging</i>
NLRP10	Chr11	rs59039403	1,000	<i>Probably Damaging</i>
CHROMR, PRKRA	Chr2	rs62176107	0,994	<i>Probably Damaging</i>
TESPA1	Chr12	rs62623446	0,917	<i>Probably Damaging</i>
RUNX3	Chr1	rs6672420	0,900	<i>Possibly Damaging</i>
PON1	Chr7	rs854560	0,847	<i>Possibly Damaging</i>
INPP5D	Chr2	rs9247	0,636	<i>Possibly Damaging</i>

Distribusi frekuensi alel dari SNP varian missense yang telah teridentifikasi selanjutnya dianalisis pada beberapa kelompok populasi, meliputi Afrika, Amerika, Asia, dan Eropa. Analisis ini dilakukan untuk menggambarkan variasi distribusi genetik antar populasi. Data frekuensi alel untuk masing-masing SNP pada setiap populasi disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Alel SNP pada Berbagai Populasi

No	SNP	Allele		Africa	American	Asian	Europe	Chr
		Ref	ALT					
1	rs1050538	T	C, G					Chr6
2	rs1064213	G	A	0,22	0,40	0,24	0,53	Chr2
3	rs11539209	T	A	0,03	0,05	0,04	0,06	Chr9
4	rs13107325	C	T	0,00	0,04	0,00	0,08	Chr4
5	rs16891982	C	G	0,05	0,55	0,01	0,97	Chr5
6	rs1799986	C	T	0,06	0,08	0,07	0,17	Chr12
7	rs1805007	C	G, T	0,00	0,02	0,00	0,08	Chr16
8	rs1805009	G	C	0,00	0,01	0,00	0,01	Chr16
9	rs183884396	G	A	0,00	0,00	0,00	0,01	Chr12
10	rs200047736	G	C					Chr18
11	rs34210653	G	A	0,00	0,06	0,00	0,01	Chr17
12	rs34215892	G	A	0,00	0,02	0,00	0,03	Chr8
13	rs59039403	G	A	0,04	0,00	0,12	0,00	Chr11
14	rs62176107	G	A, C, T	0,10	0,26	0,28	0,25	Chr2
15	rs62623446	C	T	0,01	0,02	0,00	0,07	Chr12
16	rs6672420	A	T	0,40	0,66	0,66	0,49	Chr1
17	rs854560	A	7-mer	0,15	0,24	0,03	0,35	Chr7
18	rs9247	C	T	0,17	0,24	0,35	0,19	Chr2

Profil ekspresi gen dianalisis menggunakan database GTEx Portal dan divisualisasikan dalam bentuk diagram batang untuk menggambarkan tingkat ekspresi pada berbagai jaringan tubuh. Distribusi ekspresi gen disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Distribusi Ekspresi Gen pada Berbagai Jaringan

4. PEMBAHASAN

Identifikasi SNP Varian *Missense* pada Penyakit Alergi Berbasis GWAS

Berdasarkan hasil analisis menggunakan GWAS, sejumlah SNP teridentifikasi memiliki keterkaitan dengan penyakit alergi. Pendekatan GWAS digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara genotipe dan fenotipe melalui analisis perbedaan frekuensi alel variasi genetik pada individu dengan latar belakang genetik serupa. GWAS mampu menganalisis berbagai variasi genetik dalam genom manusia, dengan *Single-Nucleotide Polymorphisms* (SNP) sebagai penanda genetik yang paling umum digunakan sehingga efektif untuk mengkaji penyakit kompleks yang melibatkan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan [7].

Dalam penelitian ini, analisis difokuskan pada SNP dengan varian *missense*. Pendekatan berbasis komputasi menunjukkan bahwa SNP varian *missense* berpotensi memberikan dampak signifikan terhadap struktur dan fungsi protein. Beberapa SNP *missense* pada sejumlah kecil protein telah dilaporkan berperan dalam mekanisme penyakit [10]. Berdasarkan hasil analisis GWAS, teridentifikasi 30 SNP varian *missense* dengan $p\text{-value} < 10^{-8}$. Penetapan nilai $p\text{-value} < 10^{-8}$ bertujuan untuk meningkatkan tingkat kepercayaan terhadap hasil analisis, sehingga SNP yang diidentifikasi diyakini memiliki hubungan yang signifikan dengan penyakit alergi. Selain itu penetapan nilai $p\text{-value} < 10^{-8}$ terbukti efektif dalam menekan temuan positif palsu dan meningkatkan kekuatan hasil analisis [11].

Dampak Fungsional SNP Varian *Missense* terhadap Protein

SNP yang berhasil diidentifikasi selanjutnya dianalisis dengan database SNPnexus untuk memperoleh prediksi dampak fungsional berdasarkan PolyPhen [12]. Database tersebut mengklasifikasikan protein ke dalam tiga kategori berdasarkan skor prediksi dan tingkat potensi kerusakan SNP terhadap protein, yaitu *Benign* (skor 0,00–0,15), *Possibly Damaging* (skor 0,15–0,85), dan *Probably Damaging* (skor 0,85–1,00) [13]. Hasil identifikasi SNP pada penyakit alergi dari 30 SNP varian *missense* yang memiliki nilai $p\text{-value} < 10^{-8}$ ada 18 SNP yang memiliki resiko tinggi pada penyakit alergi. Sebagian besar SNP yang teridentifikasi menunjukkan kategori *Probably Damaging*, yang mengindikasikan potensi dampak signifikan terhadap fungsi protein. Beberapa SNP memiliki skor tertinggi sebesar 1,000 yaitu rs1805009, rs183884396 dan rs59039403 dengan kode MC1R, TESPA1, dan NLRP10. Selain itu, beberapa SNP lainnya berada pada kategori *Possibly Damaging* seperti rs13107325, rs6672420, rs854560 dan rs9247 dengan kode SLC39A8, RUNX3, PON1 dan INPP5D yang menunjukkan kemungkinan adanya pengaruh terhadap fungsi protein meskipun dengan tingkat dampak yang lebih rendah. Hasil Prediksi SNP terhadap protein disajikan pada Tabel 2.

Distribusi Frekuensi Alel pada setiap SNP di berbagai Populasi

Berdasarkan data frekuensi alel yang diperoleh dari database *HaploReg v4.2.*, terlihat adanya variasi distribusi

alel pada 18 SNP di berbagai populasi, meliputi Afrika, Amerika, Asia, dan Eropa. Data frekuensi distribusi alel terdapat pada Tabel 3. Pemetaan frekuensi alel ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai pola persebaran variasi genetik antar populasi [14]. Hasil analisis menunjukkan bahwa setiap SNP memiliki frekuensi alel yang berbeda-beda pada masing-masing populasi. Frekuensi alel terkait gen SLC45A2 ditentukan oleh SNP rs16891982 yang menunjukkan bahwa di populasi Eropa (0,97) lebih tinggi dibandingkan Afrika (0,05), Amerika (0,55) dan Asia (0,01). Selain itu gen RUNX3 dengan SNP rs6672420 menunjukkan frekuensi alel relatif tinggi dan konsisten pada populasi Amerika dan Asia (masing-masing 0,66) dibandingkan Afrika (0,40) dan Eropa (0,49). Gen CHROMR, PRKRA dengan SNP multialelik rs62176107 juga memperlihatkan distribusi alel yang relatif seimbang di berbagai populasi.

Ekspresi Gen Terkait Penyakit Alergi pada Berbagai Jaringan

Evaluasi variasi genetik dan profil ekspresi gen dilakukan melalui analisis *expression quantitative trait locus* (e-QTL) pada penyakit alergi dengan memanfaatkan database GTEx Portal yang menyediakan informasi ekspresi gen pada berbagai jaringan [15]. Ekspresi gen RUNX3, CHROMR, dan ZDHHC12 pada *Cells-EBV-transformed lymphocytes* mengindikasikan keterlibatan jalur imunologis dalam patogenesis penyakit alergi. RUNX3 diketahui berperan sebagai regulator utama respon imun adaptif serta memengaruhi keseimbangan Sel T helper Th1 dan Th2, yang berkaitan erat dengan mekanisme inflamasi dan respon alergi [16]. CHROMR sebagai long non-coding RNA dilaporkan mengatur jalur interferon dan imunitas bawaan yang berfungsi menjaga keseimbangan respon imun sehingga gangguan regulasi jalur ini berpotensi memicu inflamasi dan berkontribusi terhadap perkembangan penyakit alergi [17].

Sementara itu, ZDHHC12 berfungsi sebagai regulator imun bawaan yang mengontrol aktivasi respon inflamasi melalui mekanisme palmitoylasi protein kunci, sehingga berperan dalam menjaga homeostasis imun yang secara tidak langsung dapat memengaruhi lingkungan imun pada penyakit alergi [18]. Ekspresi gen DOK2 dan HLA-B pada *whole blood* turut memperkuat keterlibatan imun adaptif. DOK2 merupakan regulator penting dalam mekanisme umpan balik negatif aktivasi sel T, dan variasi genetiknya diduga berkontribusi terhadap disregulasi respon imun yang mendasari dermatitis atopik [19]. Sementara itu, varian gen HLA-B berperan dalam regulasi presentasi antigen dan respon imun sel T, yang merupakan tahap krusial dalam respon imun terhadap alergen [19]. Secara keseluruhan, temuan ini mendukung peran sentral interaksi genetik dan regulasi imun adaptif dalam mekanisme molekuler penyakit alergi.

Pada jaringan *skin-sun exposed (lower leg)* ditemukan ekspresi gen DSC1, DSCAS, dan NLRP10 yang berperan dalam regulasi sel epitel serta respon inflamasi kulit. Studi GWAS mengidentifikasi variasi genetik pada DSC1 dan DSCAS berkaitan dengan dermatitis atopik. Gen ini berperan dalam menjaga integritas sawar epidermis, sehingga gangguan fungsinya berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan terhadap masuknya alergen dan aktivasi respon imun kulit [19]. Selain itu, NLRP10 berperan dalam regulasi imun bawaan kulit melalui aktivasi inflammasom dan pengenalan kerusakan mitokondria, serta berkontribusi terhadap kelangsungan hidup dan diferensiasi keratinosit. Keterlibatan NLRP10 dalam dermatitis atopik juga didukung oleh temuan GWAS yang melaporkan variasi genetik tertentu, termasuk varian *missense* rs59039403-A (R243W), yang berpotensi memodulasi fungsi NLRP10 dalam regulasi inflamasi kulit. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan peran penting integritas sawar epidermis dan respon imun kulit dalam patogenesis dermatitis atopik [20].

Sejalan dengan temuan tersebut, mekanisme pertahanan terhadap rangsangan eksternal tidak hanya sebatas pada jaringan kulit, tetapi juga melibatkan jaringan perifer lainnya. Ekspresi gen MC1R dan SLC45A2 yang teridentifikasi pada jaringan testis menunjukkan keterlibatan mekanisme seluler non-imun dalam respons terhadap rangsangan eksternal. Kedua gen tersebut sebelumnya banyak dilaporkan berperan dalam regulasi pigmentasi, namun juga diketahui memiliki fungsi dalam respons stres seluler dan mekanisme perlindungan sel. Gen SLC45A2 berfungsi sebagai transporter membran yang mengatur pH organel intraseluler dan berkontribusi dalam pemeliharaan homeostasis sel [21]. Sementara itu, MC1R memiliki fungsi non-pigmentasi, termasuk perlindungan terhadap stres oksidatif, modulasi respons inflamasi, serta peningkatan mekanisme perbaikan DNA [22]. Temuan ini menunjukkan bahwa respons alergi tidak hanya dipengaruhi oleh aktivasi sel imun klasik,

tetapi juga melibatkan mekanisme pertahanan jaringan perifer.

Gen-gen lain seperti ALOX15, PRKRA, PLCL1, TESPA1, LRP1, SLC39A8, PON1, dan INPP5D menunjukkan ekspresi spesifik pada berbagai jaringan, termasuk jaringan adiposa, pembuluh darah, otak, sel fibroblast, paru-paru, hati, dan limpa. Secara umum, gen-gen tersebut berperan dalam metabolisme mediator inflamasi, regulasi sinyal sel imun, serta pengendalian stres oksidatif yang berkontribusi terhadap respons imun. ALOX15 terlibat dalam metabolisme lipid melalui proses peroksidasi lipid yang menghasilkan mediator inflamasi, sehingga berperan dalam modulasi inflamasi dan berpotensi memengaruhi kerusakan sel epitel pada penyakit alergi [23]. Sementara itu, INPP5D berfungsi sebagai regulator negatif aktivasi sel imun, di mana hilangnya ekspresi gen ini pada makrofag perifer dapat menyebabkan disregulasi respons imun. Melalui perannya dalam pengendalian aktivasi sel imun, INPP5D berkontribusi dalam menjaga keseimbangan respons imun dan berpotensi memodulasi proses inflamasi yang terlibat dalam kondisi alergi [24]. Meskipun ekspresi gen-gen tersebut terdistribusi pada berbagai jaringan yang berbeda, gen-gen ini berpotensi memodulasi respons inflamasi sistemik yang dapat memperberat atau mempertahankan kondisi alergi. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa penyakit alergi merupakan hasil interaksi kompleks antara respons imun lokal dan sistemik yang melibatkan berbagai jaringan tubuh.

5. KESIMPULAN

Penelitian ini mengidentifikasi 18 SNP varian *missense* yang berdampak pada penyakit alergi. Di antara SNP tersebut, rs1805009 (MC1R), rs183884396 (TESPA1), dan rs59039403 (NLRP10) menunjukkan skor prediksi tertinggi (1,000), sehingga diperkirakan memiliki dampak biologis paling signifikan. Analisis ekspresi gen menunjukkan bahwa gen-gen terkait diekspresikan pada jaringan yang berhubungan dengan respon imun dan inflamasi, terutama *whole blood*, *EBV-transformed lymphocytes*, serta jaringan kulit (*skin-sun exposed*) yang relevan dengan patofisiologi penyakit alergi. Temuan ini berpotensi menjadi dasar dalam pengembangan biomarker genetik serta pendekatan terapi yang lebih personal di masa mendatang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan kontribusi dalam pelaksanaan penelitian serta penyusunan artikel ini, khususnya kepada civitas akademika Universitas Bakti Tunas Husada atas dukungan yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Jutel M, Agache I, Wiacek MZ, Akdis M, Chivato T, Giacco S del, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions : Adapted to modern needs : An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851–74.
- [2] Vitte J, Vibhushan S, Bratti M, Blank U. Allergy , Anaphylaxis , and Nonallergic Hypersensitivity : IgE , Mast Cells , and Beyond. *Medical Principles and Practice*. 2022;31(6):501–15.
- [3] Aldakheel FM. Allergic Diseases : A Comprehensive Review on Risk Factors , Immunological Mechanisms , Link with COVID-19 , Potential Treatments , and Role of Allergen Bioinformatics. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(22):12105.
- [4] Sihombing YR, Siska F. Uji Aktivitas Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) terhadap Proliferasi Limfosit dan Ekspresi Immunoglobulin G Sebagai Agen Immunostimulator. *Jurnal Farmasimed*. 2025;8(1):220–7.
- [5] Harahap S, Nasution SF. Inovasi Teh Herbal dari Jantung Pisang Terhadap Peningkatan Kadar Interleukin-1 dan Interleukin-2 Sebagai Immunomodulator Pencegah Kanker. *Jurnal Farmasimed*. 2025;8(1):236–42.
- [6] Amin S, Fajarini SR, Habib BM, Darmawan MR. Dari Laboratorium ke Algoritma : Peran Komputasi dalam Penemuan Desain Senyawa Obat Baru di Era Digital. *Jurnal Farmasimed*. 2025;8(1):1–10.
- [7] Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, Vries J de, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers* [Internet]. 2021;1(59):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
- [8] Azzahra F, Wicaksono A, Nugraheni TP. Identifikasi Variasi Gen dan Ekspresi Gen yang Berhubungan dengan Kanker Ovarium dengan Pendekatan Bioinformatika. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*. 2024;15(2):77–83.

- [9] Fadista J, Manning AK, Florez JC, Groop L. The (in) famous GWAS P -value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(8):1202–5.
- [10] Sankar J, Briquet B, Hamad A, Shing L, Muthusamy K. Computational and molecular insights on non-synonymous SNPs associated with human RAAS genes : Consequences for Hypertension vulnerability. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* [Internet]. 2025;23(1):100476. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2025.100476>
- [11] Chen Z, Boehnke M, Wen X, Mukherjee B. Revisiting the genome-wide significance threshold for common variant GWAS. *G3 Genes|Genomes|Genetics*. 2021;11(2):jkaa056.
- [12] Kar SP, Quiros PM, Gu M, Jiang T, Mitchell J, Langdon R, et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2022;54:1155–66.
- [13] Yudhani RD, Pakha DN, Suyatmi S, Irham LM. Identifying pathogenic variants related to systemic lupus erythematosus by integrating genomic databases and a bioinformatic approach. *Genomic and Informatics*. 2023;21(3):1–11.
- [14] Capritasari R, Irham LM, Azzahra F, Nugraha D. Identifikasi Varian Genetik Terkait Kejadian Infark Miokard Melalui Pendekatan Bioinformatik. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada : Jurnal Ilmu Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*. 2023;23(1):29–37.
- [15] Puspitaningrum AN, Perwitasari DA, Adikusuma W, Noor G, Dania H, Maliza R, et al. Integration of genomic databases and bioinformatic approach to identify genomic variants for s jogren ’ s syndrome on multiple continents. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi (Journal of Pharmaceutical Science)*. 2022;19(2):71–81.
- [16] Dybska E, Adams AT, Loras RD, Walkowiak J, Nowak JK. Waiting in the wings : RUNX3 reveals hidden depths of immune regulation with potential implications for inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021;93(5):e13025.
- [17] Solingen C Van, Cyr Y, Scacalossi KR, Vries M De, Barrett TJ, Jong A De, et al. Long noncoding RNA CHROMR regulates antiviral immunity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2022;119(37):e2210321119.
- [18] Wang L, Cai J, Zhao X, Ma L, Zeng P, Zhou L, et al. Palmitoylation prevents sustained inflammation by limiting NLRP3 inflammasome activation through chaperone-mediated autophagy. *Molecular Cell* [Internet]. 2023;83(2):281-297.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.12.002>
- [19] Schuler CF, Tsoi LC, Billi AC, Harms PW, Weidinger S, Gudjonsson JE. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Journal Investigative Dermatology* [Internet]. 2024;144(5):954–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.10.019>
- [20] Zhou Y. Targeting NLRP10 in Atopic Dermatitis : An Emerging Strategy to Modulate Epidermal Cell Death and Barrier Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(19):9623.
- [21] Le L, Escobar IE, Ho T, Lefkovith AJ, Latteri E, Dennis MK, et al. SLC45A2 protein stability and regulation of melanosome pH determine melanocyte pigmentation. *Molecular Biology of the Cell*. 2020;31(24):2687–702.
- [22] Mun Y, Kim W, Shin D. Melanocortin 1 Receptor (MC1R): Pharmacological and Therapeutic Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12152.
- [23] Zhang W, Huang F, Ding X, Qin J, Wang W, Luo L. Identifying ALOX15-initiated lipid peroxidation increases susceptibility to ferroptosis in asthma epithelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* [Internet]. 2024;1870(5):167176. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167176>
- [24] Chou V, Ii RVP, Aylward AJ, Ashour N, Taga M, Terzioglu G, et al. INPP5D regulates inflammasome activation in human microglia. *Nature Communications*. 2023;14(1):7552.