JURNAL FARMASIMED (JFM)
E-ISSN: 2655-0814
https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM

Analisis Varian Genetik dan Ekspresi Gen Spesifik Jaringan pada Obesitas: Studi Bioinformatika

Analysis of Genetic Variants and Tissue-Specific Gene Expression in Obesity: A Bioinformatic Study

Rahmawati[1], Citra Dewi Salasanti[2]*, Naila Ismatun Hasanah[3], Fauzan Sebastian Ramadhan[4], Rakhmawati Hanifah[5], Anwar Rosyadi[6]

[1]*Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, West Java, Indonesia*
[2,3,4] *Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, West Java, Indonesia*
[5]*Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Kuningan, Kuningan, West Java, Indonesia*
[6]*Program Studi D3 Farmasi, STIKes Bina Cipta Husada Purwokerto, Purwokerto, Central Java, Indonesia*
Email: citradewi@universitas-bth.ac.id

Abstrak
Obesitas merupakan gangguan poligenik dengan komponen hereditas yang kuat, namun interpretasi biologis terhadap temuan genome-wide association studies (GWAS) masih belum sepenuhnya dipahami. Penelitian ini bertujuan untuk menerapkan kerangka bioinformatika integratif dalam memprioritaskan varian genetik terkait obesitas serta mengarakterisasi pola ekspresi gen spesifik jaringan. Data single-nucleotide polymorphisms (SNP) terkait obesitas diperoleh dari NHGRI–EBI GWAS Catalog dan disaring menggunakan ambang signifikansi genom luas ($p < 1 \times 10^{-8}$). Varian missense diprioritaskan untuk evaluasi fungsional. Anotasi genomik dilakukan menggunakan Ensembl, prediksi dampak fungsional dianalisis melalui SNPnexus yang mengintegrasikan klasifikasi PolyPhen-2, profil ekspresi jaringan dievaluasi menggunakan GTEx Portal, serta distribusi frekuensi alel populasi dianalisis melalui HaploReg v4.2. Sebanyak 1.502 SNP terkait obesitas teridentifikasi, dan 15 varian missense signifikan diprioritaskan untuk analisis lanjutan. Prediksi fungsional menyoroti varian pada gen SLC39A8, GIPR, dan BDNF sebagai kandidat dengan potensi dampak biologis tertinggi. Analisis ekspresi spesifik jaringan menunjukkan pola yang konsisten pada jaringan metabolik aktif serta sistem saraf pusat yang berperan dalam regulasi keseimbangan energi. Analisis populasi menunjukkan adanya variasi frekuensi alel antar benua. Pendekatan integratif ini memperjelas interpretasi biologis varian genetik terkait obesitas dan menyediakan kerangka genomik terprioritasi untuk mendukung stratifikasi risiko berbasis genetik serta pengembangan strategi precision medicine dan farmakogenomik pada obesitas.
Kata kunci: obesitas; *genome-wide association* studies; varian *missense*; ekspresi gen spesifik jaringan; bioinformatika integrative

Abstract
Obesity is a highly heritable and polygenic disorder, yet the biological interpretation of genome-wide association study (GWAS) signals remains incompletely resolved. This study applied an integrative bioinformatic framework to prioritize obesity-associated genetic variants and characterize their tissue-specific expression patterns. Obesity-related single-nucleotide polymorphisms (SNPs) were retrieved from the NHGRI–EBI GWAS Catalog and filtered using a genome-wide significance threshold ($p < 1 \times 10^{-8}$). Missense variants were prioritized for functional evaluation. Genomic annotation was performed using Ensembl, functional impact prediction was conducted via SNPnexus incorporating PolyPhen-2 classification, tissue-specific expression was analyzed using the GTEx Portal, and population-level allele frequencies were assessed using HaploReg v4.2. Among 1,502 identified obesity-associated SNPs, 15 genome-wide significant missense variants were prioritized. Functional prediction highlighted variants in SLC39A8, GIPR, and BDNF as having the highest potential biological impact. Tissue-specific profiling revealed coherent expression patterns across metabolically active tissues and central nervous system regions implicated in energy balance. A population-based analysis demonstrated substantial intercontinental differences in allele frequencies. This integrative analysis refines the biological interpretation of obesity-associated variants and provides a prioritized genomic framework to inform precision risk stratification and future pharmacogenomic strategies in obesity management.
Keywords**:** *obesity; genome-wide association studies; missense variants; tissue-specific gene expression; integrative bioinformatics*

*Corresponding author: Rahmawati, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, West Java, Indonesia
E-mail : citradewi@universitas-bth.ac.id
Doi : 10.35451/0pkdzr36
Received : February 27, 2026, Accepted: May 08, 2026, Published: October 30, 2026
Copyright: © 2026 Rahmawati(s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat global yang terus menunjukkan peningkatan signifikan dalam beberapa dekade terakhir. Kondisi ini ditandai oleh akumulasi lemak tubuh yang berlebihan, yang secara nyata meningkatkan risiko gangguan metabolik, penyakit kardiovaskular, serta kematian dini (1–3). Peningkatan prevalensi obesitas terjadi pada hampir seluruh kelompok usia dan wilayah geografis, baik di negara berpenghasilan tinggi maupun di negara berpenghasilan rendah dan menengah (4,5). Kenyataan bahwa tren ini tetap berlanjut meskipun telah dilakukan berbagai upaya intervensi kesehatan masyarakat mengindikasikan bahwa obesitas tidak dapat dijelaskan semata-mata oleh faktor gaya hidup dan lingkungan, melainkan merupakan hasil interaksi kompleks antara kerentanan biologis dan paparan faktor eksternal (6,7).

Faktor genetik diketahui berperan penting sebagai determinan utama dalam kerentanan terhadap obesitas. Berbagai studi berbasis keluarga, penelitian pada kembar, serta studi adopsi menunjukkan bahwa sekitar 40–70% variasi antarindividu dalam karakteristik terkait obesitas dipengaruhi oleh faktor genetik (8–10). Perkembangan *genome-wide association studies* (GWAS) telah memberikan kontribusi besar dalam memperluas pemahaman mengenai genetika obesitas melalui identifikasi berbagai lokus genetik yang berasosiasi dengan indeks massa tubuh, distribusi lemak tubuh, serta regulasi homeostasis energi (11–13). Temuan-temuan tersebut telah menggeser pendekatan penelitian obesitas dari paradigma yang dominan berfokus pada aspek perilaku menuju kerangka konseptual yang lebih menekankan dasar biologis dan sifat poligenik penyakit ini (14,15).

Meskipun GWAS berhasil mengidentifikasi sejumlah lokus yang berasosiasi dengan obesitas, interpretasi biologis dari asosiasi statistik tersebut masih menjadi tantangan. Sebagian besar varian yang diidentifikasi melalui GWAS berada pada wilayah non-koding atau regulatori genom, sehingga membatasi pemahaman langsung terhadap relevansi fungsionalnya (16,17). Dalam konteks ini, pendekatan bioinformatika yang mengintegrasikan berbagai alat anotasi fungsional menjadi sangat penting untuk memprediksi dampak biologis dari varian genetik, termasuk pengaruhnya terhadap struktur protein, regulasi ekspresi gen, serta keterlibatannya dalam jalur molekuler tertentu (18–20).

Selain aspek variasi genetik, bukti dari studi transkriptomik menunjukkan bahwa ekspresi gen yang berkaitan dengan obesitas bersifat spesifik terhadap jaringan tertentu. Pola ekspresi tersebut mencerminkan peran metabolik dan regulatori yang berbeda pada jaringan adiposa, hati, otot rangka, pankreas, serta sistem saraf pusat (21,22). Ketersediaan basis data ekspresi gen berskala besar, khususnya melalui proyek *Genotype-Tissue Expression* (GTEx), memungkinkan analisis sistematis terhadap pola ekspresi gen pada berbagai jaringan manusia serta hubungannya dengan variasi genetic (23,24). Integrasi antara data varian genetik dan profil ekspresi gen spesifik jaringan menjadi aspek yang krusial untuk memahami bagaimana kerentanan genetik terhadap obesitas termanifestasi dalam konteks biologis yang berbeda (25,26).

Namun demikian, sebagian besar penelitian yang ada masih menganalisis variasi genetik dan ekspresi gen secara terpisah sebagai dua domain analitik yang berdiri sendiri. Studi berbasis GWAS umumnya berfokus pada asosiasi antara varian dan fenotipe tanpa mengintegrasikan pola ekspresi gen hilir, sedangkan studi transkriptomik sering kali tidak mengaitkan temuan ekspresi gen dengan variasi genetik yang mendasarinya (7,23,24). Analisis bioinformatika yang secara komprehensif mengevaluasi varian genetik terkait obesitas, prediksi konsekuensi fungsionalnya, serta pola ekspresi gen spesifik jaringan masih relatif terbatas (17,27). Kondisi ini berpotensi menghambat pengembangan kerangka genomik yang terintegrasi dan membatasi peluang translasi temuan genetik ke dalam praktik klinis. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini menerapkan pendekatan bioinformatika integratif untuk menganalisis varian genetik yang berasosiasi dengan obesitas secara simultan dengan pola ekspresi gen spesifik jaringan. Dengan mengombinasikan varian hasil GWAS, anotasi fungsional, dan data transkriptomik, penelitian ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai arsitektur genomik obesitas. Secara khusus, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi varian genetik yang relevan secara fungsional terhadap obesitas, mengevaluasi potensi dampaknya terhadap fungsi protein dan regulasi genom, serta mengarakterisasi pola ekspresi gen spesifik jaringan yang dapat berkontribusi terhadap kerentanan obesitas.

2. METODE

Penelitian ini memanfaatkan basis data genomik dan transkriptomik yang tersedia secara publik sebagai sumber data, serta menggunakan perangkat bioinformatika yang telah mapan untuk analisis. Varian genetik yang berasosiasi dengan obesitas diperoleh dari *National Human Genome Research Institute European Bioinformatics Institute* (NHGRI–EBI) GWAS Catalog. Data ekspresi gen spesifik jaringan diakses melalui Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal. Informasi sekuens genom dan anotasi varian diperoleh dari basis data Ensembl. Prediksi dampak fungsional varian missense dilakukan menggunakan SNPnexus yang mengintegrasikan klasifikasi PolyPhen-2. Anotasi regulatori serta data frekuensi alel berbasis populasi diperoleh melalui HaploReg v4.2. Seluruh data berasal dari sumber terbuka dan tidak melibatkan partisipan manusia maupun sampel biologis secara langsung, sehingga penelitian ini tidak memerlukan persetujuan etik.

Penelitian ini dirancang sebagai studi in silico dengan pendekatan bioinformatika komputasional untuk menganalisis varian genetik dan pola ekspresi gen spesifik jaringan yang berhubungan dengan obesitas. Kerangka analisis mengintegrasikan data asosiasi genome-wide, anotasi genomik, prediksi dampak fungsional, profil ekspresi gen, serta analisis regulatori genomik guna memberikan gambaran menyeluruh mengenai arsitektur genomik obesitas.

Varian genetik terkait obesitas diidentifikasi melalui NHGRI–EBI GWAS Catalog dengan menggunakan kata kunci “obesity”. Seluruh single-nucleotide polymorphisms (SNP) yang dilaporkan berasosiasi dengan fenotipe obesitas dikumpulkan pada tahap awal. Varian kemudian disaring menggunakan ambang signifikansi genom luas dengan nilai $p < 1 \times 10^{-8}$ untuk memastikan kekuatan statistik dan meminimalkan kemungkinan asosiasi palsu (28). Dari varian yang memenuhi kriteria tersebut, varian tipe missense diprioritaskan karena memiliki potensi lebih tinggi untuk mengubah struktur dan fungsi protein secara langsung.

Gen yang mengandung varian signifikan selanjutnya dianalisis pola ekspresinya menggunakan GTEx Portal. Tingkat ekspresi gen dibandingkan pada berbagai jaringan manusia untuk mengidentifikasi jaringan dengan ekspresi relatif tinggi maupun rendah. Analisis ini memberikan konteks biologis mengenai jaringan tempat kerentanan genetik terhadap obesitas kemungkinan besar termanifestasi secara fungsional (24,29).

Anotasi genomik terhadap varian missense dilakukan menggunakan Ensembl untuk menentukan lokasi kromosom, struktur gen, serta konteks sekuensnya (30). Prediksi dampak fungsional dilakukan menggunakan SNPnexus yang mengintegrasikan algoritma PolyPhen-2 untuk mengklasifikasikan varian sebagai benign, possibly damaging, atau probably damaging berdasarkan estimasi pengaruh substitusi asam amino terhadap struktur dan fungsi protein (18,20).

Analisis fitur regulatori dilakukan menggunakan HaploReg v4.2 untuk mengidentifikasi elemen enhancer, promoter, serta lokasi pengikatan faktor transkripsi yang berasosiasi dengan varian obesitas. Selain itu, frekuensi alel pada populasi Afrika, Amerika, ASEAN, dan Eropa dianalisis untuk menggambarkan variasi distribusi genetik antar populasi (31).

Seluruh hasil analisis kemudian diintegrasikan untuk membangun kerangka bioinformatika komprehensif yang menghubungkan varian genetik terkait obesitas, dampak fungsional yang diprediksi, pola ekspresi gen spesifik jaringan, serta karakteristik regulatori dan distribusi populasi. Interpretasi dilakukan secara deskriptif untuk mendukung inferensi biologis mengenai mekanisme genetik dan transkriptomik obesitas, tanpa menarik kesimpulan kausal langsung.

3. HASIL

Identifikasi dan Penyaringan SNP Terkait Obesitas

Analisis genome-wide association menggunakan NHGRI–EBI GWAS Catalog mengidentifikasi sebanyak 1.502 single-nucleotide polymorphisms (SNP) yang berasosiasi dengan obesitas. Setelah dilakukan penghapusan duplikasi dan penerapan ambang signifikansi genom luas ($p < 1 \times 10^{-8}$), sebanyak 1.325 SNP dipertahankan untuk analisis lanjutan (28).

Klasifikasi berdasarkan konteks fungsional menunjukkan bahwa varian tersebut tersebar pada wilayah intergenik, intronik, untranslated regions (3′UTR dan 5′UTR), wilayah regulatori, varian sinonim, serta varian missense. Mengingat potensi varian missense dalam mengubah struktur dan fungsi protein secara langsung, kategori ini diprioritaskan untuk analisis lebih lanjut (19,20). Sebanyak 15 SNP missense dengan signifikansi genom luas dipilih untuk analisis tahap berikutnya (Tabel 1).

Tabel 1. Daftar 15 SNP *missense* terkait obesitas yang diidentifikasi dari GWAS Catalog

No	Kode Gen	SNP	P-Value
1	SLC39A8	rs13107325	6E-51
2	GIPR	rs1800437	5E-34
3	ECM1	rs13294	7E-22
4	BDNF, BDNF-AS	rs6265	1E-21
5	POC5	rs2307111	5E-19
6	ANAPC4	rs34811474	6E-19
7	APOE	rs429358	5E-17
8	FCN2	rs7851696	5E-15
9	SH2B1	rs7498665	3E-13
10	PPARG	rs1801282	1E-12
11	ADH1B	rs1229984	1E-11
12	TRIM66	rs11042023	1E-11
13	AP1S1	rs2074686	2E-9
14	ALDH2	rs671	1E-8
15	NPC1	rs1805081	8E-8

Prediksi Dampak Fungsional

Analisis prediksi dampak fungsional terhadap varian *missense* terkait obesitas dilakukan untuk mengidentifikasi potensi perubahan struktur dan fungsi protein akibat substitusi asam amino. Pendekatan ini penting dalam memahami peran varian genetik dalam patogenesis obesitas pada tingkat molekuler. Prediksi dilakukan menggunakan platform SNPnexus yang terintegrasi dengan algoritma PolyPhen-2, yang mengklasifikasikan varian berdasarkan tingkat kerusakan yang ditimbulkan terhadap protein, yaitu *benign*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*. Hasil analisis ini memberikan gambaran awal mengenai varian yang berpotensi memiliki dampak biologis signifikan dan relevan untuk kajian lebih lanjut.

Prediksi dampak fungsional dilakukan menggunakan SNPnexus yang terintegrasi dengan algoritma PolyPhen-2. Varian missense diklasifikasikan ke dalam kategori benign, possibly damaging, dan probably damaging (Tabel 2). PolyPhen-2 memprediksi potensi dampak substitusi asam amino terhadap struktur dan fungsi protein berdasarkan konservasi evolusioner serta karakteristik fisikokimia residu asam amino (19,20).

Sebagian besar varian dalam penelitian ini diklasifikasikan sebagai *benign*, yang menunjukkan bahwa perubahan asam amino tersebut kemungkinan tidak memberikan dampak signifikan terhadap stabilitas maupun fungsi protein. Namun demikian, beberapa varian menunjukkan potensi dampak fungsional yang lebih tinggi, terutama rs1800437 (GIPR) dan rs6265 (BDNF/BDNF-AS) yang dikategorikan sebagai *probably damaging*. Selain itu, rs13107325 (SLC39A8), rs7851696 (FCN2), dan rs671 (ALDH2) termasuk dalam kategori *possibly damaging*, yang mengindikasikan adanya potensi gangguan fungsi protein meskipun dengan tingkat keyakinan yang lebih rendah dibandingkan kategori *probably damaging*.

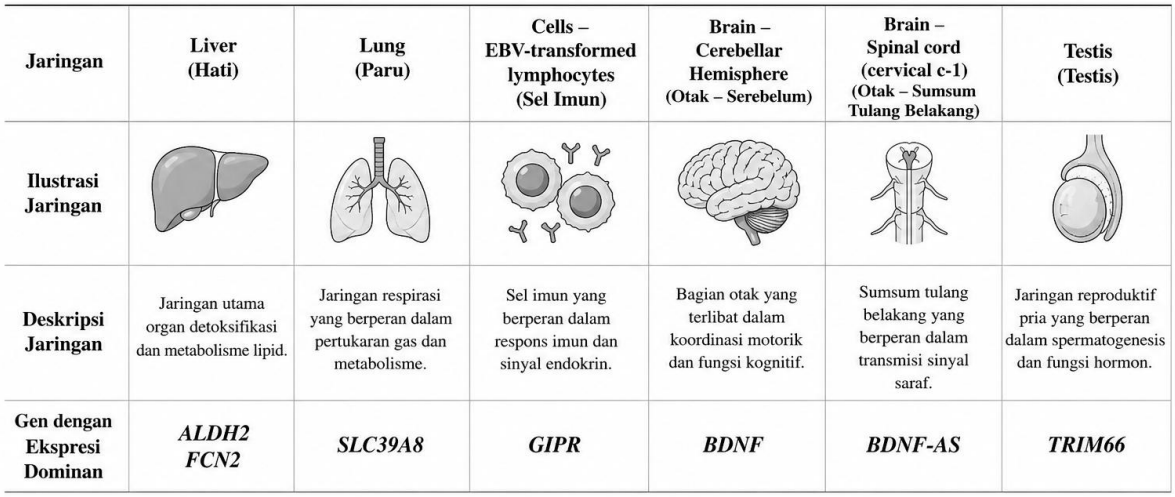
Tabel 2. Prediksi dampak fungsional SNP missense terkait obesitas menggunakan SNPnexus dan PolyPhen-2

No	SNP	Chromosome	Gene	Score	Prediction
1	rs13107325	Chr	SLC39A8	0,793	Possibly Damaging
2	rs1800437	Chr19	GIPR	0,999	Probably Damaging
3	rs13294	Chr1	ECM1	0,720	Benign
4	rs6265	Chr11	BDNF, BDNF-AS	0,991	Probably Damaging
5	rs2307111	Chr5	POC5	0,007	Benign
6	rs34811474	Chr4	ANAPC4	0,003	Benign

7	rs429358	Chr19	APOE	0,001	Benign
8	rs7851696	Chr9	FCN2	0,831	Possible Damaging
9	rs7498665	Chr16	SH2B1	0,006	Benign
10	rs1801282	Chr3	PPARG	-	-
11	rs1229984	Chr4	ADH1B	0,063	Benign
12	rs11042023	Chr11	TRIM66	0,999	Probably Damaging
13	rs2074686	Chr7	AP1S1	-	-
14	rs671	Chr12	ALDH2	0,566	Possibly Damaging
15	rs1805081	Chr18	NPC1	-	-

Profil Ekspresi Gen Spesifik Jaringan

Analisis ekspresi gen spesifik jaringan dilakukan menggunakan GTEx Portal untuk mengidentifikasi kecenderungan distribusi ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh manusia. Evaluasi dilakukan secara kualitatif berdasarkan visualisasi median expression yang tersedia pada platform GTEx. Pendekatan ini digunakan untuk memberikan gambaran awal mengenai keterkaitan antara gen yang teridentifikasi dengan jaringan target yang relevan secara biologis. Hasil distribusi ekspresi gen ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Distribusi ekspresi gen spesifik jaringan jaringan data GTEx Portal (v8) secara kualitatif
Sumber: Data GTEx Portal (v8), diolah oleh penulis

Berdasarkan Gambar 1, gen ALDH2 dan FCN2 menunjukkan ekspresi dominan pada jaringan hati, sedangkan SLC39A8 terdeteksi pada jaringan paru dan GIPR pada sel imun. Sementara itu, BDNF dan BDNF-AS memperlihatkan ekspresi pada sistem saraf pusat, serta TRIM66 pada jaringan testis.

Pola ini menunjukkan bahwa gen-gen terkait obesitas tersebar pada berbagai jaringan, yang mendukung konsep obesitas sebagai penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi antara sistem metabolik, imun, dan neuroendokrin (28).Ekspresi gen pada hati, seperti ALDH2, berkaitan dengan metabolisme dan stres oksidatif yang berkontribusi terhadap gangguan metabolik (32), sedangkan BDNF pada sistem saraf pusat berperan dalam regulasi nafsu makan dan keseimbangan energi (33). Dengan demikian, distribusi ekspresi ini menunjukkan relevansi biologis gen-gen tersebut terhadap mekanisme obesitas, meskipun interpretasi yang dihasilkan masih bersifat eksploratif karena analisis dilakukan secara kualitatif tanpa menggunakan data ekspresi kuantitatif.

Tabel 3. Distribusi frekuensi alel SNP terkait obesitas pada berbagai populasi

No	SNP	Allele		Afrika	Amerika	Asean	Eropa	chr
		REF	ALT	%	%	%	%	
1	rs13107325	C	T	0.00	0.04	0.00	0.08	Chr4
2	rs1800437	G	C	0.13	0.14	0.22	0.21	Chr19
3	rs13294	G	A	0.17	0.32	0.24	0.38	Chr1
4	rs6265	C	T	0.01	0.18	0.48	0.20	Chr11
5	rs2307111	T	C	0.90	0.47	0.53	0.41	Chr5
6	rs34811474	G	A	0.02	0.15	0.00	0.21	Chr4
7	rs429358	T	C	0.26	0.11	0.09	0.14	Chr19
8	rs7851696	G	T	0.19	0.14	0.18	0.11	Chr9
9	rs7498665	A	G	0.21	0.40	0.13	0.34	Chr16
10	rs1801282	C	G	0.01	0.07	0.04	0.12	Chr3
11	rs1229984	T	C	1.00	0.92	0.27	0.98	Chr4
12	rs11042023	T	C	0.52	0.55	0.42	0.63	Chr11
13	rs2074686	G	A	0.37	0.60	0.43	0.57	Chr7
14	rs671	G	A	0.00	0.00	0.22	0.00	Chr12
15	rs1805081	T	C	0.03	0.25	0.23	0.40	Chr18

Distribusi Alel Berdasarkan Populasi

Analisis frekuensi alel menggunakan HaploReg v4.2 menunjukkan variasi distribusi yang cukup besar di antara populasi Afrika, Amerika, ASEAN, dan Eropa (Tabel 3). Beberapa SNP memperlihatkan frekuensi alel yang lebih rendah pada populasi ASEAN dibandingkan populasi Eropa atau Amerika.

4. PEMBAHASAN

Kelima belas SNP missense yang diprioritaskan dalam penelitian ini dipetakan pada gen-gen yang berperan dalam regulasi metabolisme, pensinyalan insulin, homeostasis lipid, serta kontrol neuroendokrin. Beberapa gen utama seperti SLC39A8, GIPR, BDNF, SH2B1, PPARG, dan APOE telah dilaporkan secara konsisten dalam studi GWAS berskala besar terkait obesitas (10,12). Konsistensi ini memperkuat validitas biologis temuan penelitian serta mendukung konsep bahwa obesitas memiliki arsitektur genetik yang bersifat poligenik, di mana berbagai lokus berkontribusi secara kumulatif terhadap kerentanan individu.

Hasil prediksi dampak fungsional menunjukkan bahwa sebagian besar varian diklasifikasikan sebagai benign. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa banyak varian hasil GWAS tidak selalu memberikan dampak struktural langsung terhadap protein, melainkan bekerja melalui mekanisme regulatori atau efek tidak langsung terhadap ekspresi gen (18). Dengan demikian, asosiasi statistik yang signifikan tidak selalu identik dengan gangguan fungsional yang besar pada tingkat protein.

Meskipun demikian, beberapa varian menunjukkan potensi dampak biologis yang lebih tinggi. Varian rs1800437 pada gen GIPR dan rs6265 pada gen BDNF/BDNF-AS diklasifikasikan sebagai probably damaging, sedangkan rs13107325 pada SLC39A8, rs7851696 pada FCN2, dan rs671 pada ALDH2 dikategorikan sebagai possibly damaging. Varian-varian ini berpotensi memengaruhi risiko obesitas melalui perubahan langsung terhadap struktur atau fungsi protein, bukan semata-mata melalui regulasi transkripsional (20,32,34). Temuan ini menjadi penting karena memberikan indikasi kandidat gen yang lebih relevan untuk eksplorasi mekanistik lanjutan dan analisis fungsional yang lebih mendalam.

Analisis ekspresi gen spesifik jaringan semakin memperkuat relevansi biologis gen-gen yang diidentifikasi. Ekspresi SLC39A8 yang dominan pada jaringan metabolik aktif seperti hati dan jaringan adiposa mendukung perannya dalam regulasi metabolisme sistemik. Ekspresi GIPR pada jaringan endokrin yang terlibat dalam metabolisme glukosa konsisten dengan perannya dalam sistem inkretin dan regulasi sekresi insulin. Sementara itu, ekspresi tinggi BDNF pada berbagai wilayah sistem saraf pusat menegaskan keterlibatan jalur neurobiologis dalam pengaturan nafsu makan dan keseimbangan energi (35). Pola ini selaras dengan temuan studi transkriptomik sebelumnya yang menunjukkan bahwa gen-gen terkait obesitas sering kali memperlihatkan ekspresi yang spesifik pada organ metabolik dan otak (21,24). Selain itu, studi bioinformatika berbasis *network*

pharmacology juga menunjukkan bahwa modulasi jalur metabolisme hormon dan inflamasi berperan penting dalam pengembangan terapi antiobesitas (36).

Variasi distribusi frekuensi alel antar populasi yang teridentifikasi melalui analisis HaploReg menunjukkan adanya heterogenitas genetik dalam kerentanan terhadap obesitas. Beberapa SNP memperlihatkan frekuensi alel yang lebih rendah pada populasi ASEAN dibandingkan populasi Eropa atau Amerika. Fenomena ini mendukung laporan sebelumnya bahwa struktur genetik obesitas dapat berbeda antar populasi akibat faktor evolusi, lingkungan, dan sejarah demografis (31). Oleh karena itu, interpretasi hasil GWAS dan pengembangan strategi translasi klinis perlu mempertimbangkan konteks populasi secara hati-hati agar tidak terjadi generalisasi yang berlebihan.

Dibandingkan dengan studi berbasis GWAS konvensional yang umumnya hanya melaporkan sinyal asosiasi statistik, pendekatan integratif dalam penelitian ini memberikan konteks biologis yang lebih komprehensif dengan menggabungkan prediksi dampak fungsional, profil ekspresi gen spesifik jaringan, serta distribusi frekuensi alel populasi. Integrasi ini memperkuat interpretasi biologis terhadap varian terkait obesitas dan membantu memprioritaskan kandidat gen dengan nilai translasi yang lebih tinggi untuk penelitian lanjutan, termasuk dalam pengembangan pendekatan farmakogenomik dan stratifikasi risiko berbasis genom. Hal ini juga sejalan dengan peran pelayanan kefarmasian dalam meningkatkan outcome terapi berbasis pendekatan individual dan *evidence-based* (37).

5. KESIMPULAN

Analisis bioinformatika integratif dalam penelitian ini berhasil memprioritaskan 15 varian *missense* dengan signifikansi genom luas yang berasosiasi dengan obesitas, dengan menyoroti SLC39A8, GIPR, dan BDNF sebagai kandidat yang paling relevan secara biologis berdasarkan prediksi dampak fungsional serta pola ekspresi gen spesifik jaringan. Konvergensi antara ekspresi pada jaringan metabolik dan keterlibatan sistem saraf pusat memperkuat konsep bahwa obesitas merupakan hasil interaksi terkoordinasi antara mekanisme regulasi perifer dan sentral. Selain itu, variasi frekuensi alel antar populasi menegaskan pentingnya keberagaman genetik dalam menentukan kerentanan terhadap obesitas. Melalui integrasi sinyal GWAS dengan anotasi fungsional dan profil transkriptomik, penelitian ini memperjelas interpretasi biologis terhadap varian genetik terkait obesitas serta mendukung pengembangan strategi *precision medicine* dalam stratifikasi risiko dan optimalisasi terapi obesitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan apresiasi dan terima kasih kepada penyedia sumber daya genomik dan transkriptomik yang dapat diakses secara publik, yaitu NHGRI–EBI GWAS Catalog, *Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project*, *Ensembl Genome Browser*, *SNPnexus*, dan *HaploReg v4.2*, yang memungkinkan terlaksananya analisis bioinformatika integratif dalam penelitian ini. Penulis juga menghargai kontribusi komunitas ilmiah yang secara berkelanjutan memelihara dan memperbarui basis data tersebut sehingga tetap relevan dan bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gates M, Manuscript F, Gates M, Manuscript F, States U, States U. Bill & Melinda Gates Foundation. Vol. 377. 2015. 13–27 p.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019 Feb 1;15:1.
3. WHO. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2026 Apr 3]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
4. Manuscript A. Europe PMC Funders Group Global , regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013 : A systematic analysis. 2015;384(9945):766–81.
5. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. Lancet (London, England). 2019 Feb;393(10173):791–846.
6. Hruby A, Hu FB. HHS Public Access. 2016;33(7):673–89.
7. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity : from discovery to biology. 2022;23(February).

8. Maes HH, Neale MC EL. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behav Genet [Internet]. 1997;27(4):325–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9519560/
9. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment 1 – 3. 2008;(2):398–404.
10. Locke A, Kahali B, Berndt SI, Justice AE. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;
11. Genet N. HHS Public Access. 2011;42(11):937–48.
12. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, Zheng Z, Wood AR, Weedon MN, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ∼ 700 000 individuals of European ancestry. 2018;27(20):3641–9.
13. Haas ME, Bick A, Krishna G. HHS Public Access. 2020;177(3):587–96.
14. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. Nat Rev Genet [Internet]. 2019;20(8):467–84. Available from: https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1
15. Abdellaoui A, Yengo L, Verweij KJH, Visscher PM. 15 years of GWAS discovery : Realizing the promise. Am J Hum Genet [Internet]. 2023;110(2):179–94. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.011
16. Cano-gamez E, Trynka G. From GWAS to Function : Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases. 2020;11(May):1–21.
17. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. 2009;
18. Ullah AZD, Oscanoa J, Wang J, Nagano A, Lemoine NR, Chelala C. SNPnexus : assessing the functional relevance of genetic variation to facilitate the promise of precision medicine. 2018;46(May):109–13.
19. Protoc C, Genet H. HHS Public Access. Vol. 2. 2015.
20. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Bork P, Kondrashov AS, et al. HHS Public Access. 2010;7(4):248–9.
21. Emilsson V, Thorleifsson G, Zhang B, Leonardson AS, Zink F, Zhu J, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. Nature [Internet]. 2008;452(7186):423–8. Available from: https://doi.org/10.1038/nature06758
22. Kahn CR. HHS Public Access. 2015;322(5901):542–3.
23. Kim-hellmuth S, Liang Y, Oliva M, Parsana P, Muñoz-aguirre M, Park Y, et al. HHS Public Access. 2020;369(6509):1318–30.
24. Keller MP, Choi Y, Wang P, Davis DB, Rabaglia ME, Oler AT, et al. A gene expression network model of type 2 diabetes links cell cycle regulation in islets with diabetes susceptibility. 2008;(608):706–16.
25. Grundberg E, Small KS, Hedman ÅK, Nica AC, Keildson S, Bell JT, et al. Europe PMC Funders Group Mapping cis - and trans -regulatory effects across multiple tissues in twins. 2013;44(10):1084–9.
26. Morley M, Molony CM, Weber TM, Devlin JL, Kathryn G, Spielman RS, et al. expression. 2010;430(7001):743–7.
27. Fadista J, Manning AK, Florez JC, Groop L. The (in) famous GWAS P -value threshold revisited and updated for low-frequency variants. 2016;(January):1202–5.
28. Consortium Gte. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. Nat Genet [Internet]. 2014;45(6):580–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715323/
29. Yates AD, Achuthan P, Akanni W, Allen J, Allen J, Alvarez-jarreta J, et al. Ensembl 2020. 2020;48(November 2019):682–8.
30. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4 : systematic mining of putative causal variants , cell types , regulators and target genes for human complex traits and disease. 2016;44(December 2015):877–81.
31. Keller MP, Attie AD. HHS Public Access. 2018;341–64.
32. Chen CH, Ferreira JCB, Gross ER, Mochly-Rosen D. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. Physiol Rev. 2014 Jan;94(1):1–34.
33. Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake

regulation, and obesity. Arch Med Res. 2011 Aug;42(6):482–94.
34. Haller G, Mccall K, Jenkitkasemwong S, Sadler B, Antunes L, Nikolov M, et al. severe idiopathic scoliosis. Nat Commun [Internet]. 2018; Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06705-0
35. Zuniarto AA, Tw SP. Faktor yang Berhubungan dengan Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Diabetes Melitus : Peran Terapi Antidiabetik Oral dan Pola Makan Factors Associated with Reduced Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus : The Role of Oral Antidiabetic Therapy and Dietary Patterns. 2026;810–9.
36. Prabhata WR, Pratama GY, Anggun S, Kaldella T. Potensi Moracin N sebagai Agen Antiobesitas melalui Modulasi Metabolisme Hormon Steroid : Studi Network Pharmacology dan Docking Moracin N as a Potential Anti-Obesity Agent via Modulation of Steroid Hormone Metabolism : A Network Pharmacology and Docking Study. 2026;
37. Damanik CS, Khairunnisa K, Wiryanto W. Implementasi Asuhan Kefarmasian dalam Meningkatkan Outcome Terapi dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Batubara Implementation of Pharmaceutical Care to Improve Therapeutic Outcomes and Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Batubara Public Health Center. 2026;