

## IDENTIFIKASI VARIAN GENETIK TERKAIT KEJADIAN INFARK MIOKARD MELALUI PENDEKATAN BIOINFORMATIK

*Identification Of Genetic Variants Associated With Myocardial Infarction Through Bioinformatics Approach*

Rafiastiana Capritasari<sup>1,10\*</sup>, L. Muhammad Irham<sup>2,10</sup>, Fara Azzahra<sup>3,10</sup>, Davit Nugraha<sup>4,10</sup>  
Anna Lesmanasari Yusuf<sup>4,10</sup>, Febriana Astuti<sup>5,10</sup>, Zulkifli<sup>6,10</sup>, Anggoro Wicaksono<sup>7,10</sup>, Andhika  
Nor Hendryawan<sup>7,10</sup>, Tiyas Putri Nugraheni<sup>7,10</sup>, Kusmini<sup>7,10</sup>, Ilham Alifiar<sup>8,10</sup>, Dona Suzana<sup>9,10</sup>

<sup>1,10</sup>Program Studi D3 Farmasi, Universitas Muhammadiyah Magelang, Jawa Tengah

<sup>2,10</sup>Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

<sup>3,10</sup>Program Studi D3 Farmasi Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta, Yogyakarta

<sup>4,10</sup> Program Studi D3 Farmasi, Stikes Muhammadiyah Ciamis, Jawa Barat

<sup>5,10</sup>Program Studi D3 Farmasi, Poltekkes TNI AU Adisutjipto, Yogyakarta

<sup>6,10</sup> Program Studi S1 Farmasi, Universitas Muhammadiyah Makasar, Makasar

<sup>7,10</sup>Program Studi S1 Farmasi, Stikes Muhammadiyah Wonosobo, Jawa Tengah

<sup>8,10</sup> Program Studi S1 Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

<sup>9,10</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma,

<sup>10</sup>Program Doktor Ilmu Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

E-mail korespondensi: [rafiastiana@unimma.ac.id](mailto:rafiastiana@unimma.ac.id)

### ABSTRACT

*Cardiovascular disease can occur due to conventional risk factors (smoking, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and obesity), genetic factors and non-conventional risk factors such as anxiety, stress and depression. The aim of this study was to identify genetic variations associated with the pathogenesis of myocardial infarction in different populations using a genome database and bioinformatics approaches. The result is three genetic variants APOE, ZC3HC1 and ALDH2 that have the potential to damage DNA proteins and cause myocardial infarction. SNPs with codes rs7412, rs11556924 and rs671 were the most strongly associated with the incidence of myocardial infarction and can therefore be recommended as genetic risks.*

**Keywords:** *Factor Genetic, Infarc Miocard, Single-Nucleotide Polymorphism, Varian Of Genetic*

Diterima: 12-02-2023

Direview: 12-02-2023

Diterbitkan: 21-02-2023

## ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular dapat terjadi karena adanya faktor risiko konvensional (perokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes militus dan obesitas), faktor genetik serta faktor risiko non-konvensional seperti kecemasan, stres dan depresi. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengidentifikasi variasi genetik yang terkait dengan patogenesis infark miokard pada berbagai populasi dengan menggunakan basis data genom dan pendekatan bioinformatika. Hasil terdapat tiga varian genetik yaitu gen APOE, ZC3HC1 dan ALDH2 yang memiliki potensi kerusakan terhadap protein DNA sehingga dapat menyebabkan kejadian infark miokard. SNP dengan kode rs7412, rs11556924 dan rs671 merupakan SNP yang paling kuat dikaitkan dengan kejadian infark miokard sehingga dapat direkomendasikan sebagai risiko genetik.

**Kata Kunci :** Faktor Genetik, Infark Miokard, *Single-Nucleotide Polymorphism*, Varian Genetik

## PENDAHULUAN / INTRODUCING

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama dan pertama kematian di negara maju dan berkembang. Faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular selain faktor risiko konvensional (perokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes militus dan obesitas) terdapat juga faktor genetik serta faktor risiko non-konvensional seperti kecemasan, stres dan depresi. Terdapat risiko 90% lebih tinggi terserang penyakit kardiovaskular pada pasien dengan risiko genetik dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki risiko genetik (Amit V. Khera et al., 2016). Hal ini telah terbukti bahwa perubahan struktur dalam *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) meningkatkan kejadian kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dan infark miokard (Tada et al., 2016).

Infark miokard merupakan suatu penyakit kardiovaskular yang disebabkan karena

penurunan suplai darah akibat penyempitan arteri koroner karena aterosklerosis atau penyumbatan total arteri oleh adanya emboli atau trombus. Penurunan aliran darah koroner juga dapat diakibatkan oleh perdarahan sehingga terjadi ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen jantung (Ibanez et al., 2018). Risiko efek yang ditimbulkan tergantung jenis allel atau genotip tertentu (Semaev et al., 2023). Tujuan dari penelitian ini yaitu mengidentifikasi variasi genetik yang terkait dengan patogenesis infark miokard pada berbagai populasi dengan menggunakan basis data genom dan pendekatan bioinformatika. Dapat juga memberikan gambaran mengenai kandidat biomarker yang potensial terkait kejadian infark miokard. Mengidentifikasi varian genomik penting karena tidak hanya untuk memahami struktur genom manusia tetapi juga untuk memahami tentang biologi penyakit.

## **METODE PENELITIAN / METHOD**

Dalam penelitian ini menggunakan beberapa pendekatan berbasis bioinformatika untuk mengintegrasikan varian yang terkait dengan kejadian infark miokard. Penelitian ini dilakukan menggunakan *National Human Genome Research Institute (NHGRI) GWAS Catalog Database* (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) dengan memasukkan istilah “*myocardial infarction*” yang diunduh pada tanggal 18 Desember 2023. Kemudian difokuskan pada varian *missense* karena memiliki potensi untuk mengubah fungsi protein. Nilai  $p < 10^{-8}$  selanjutnya dipilih untuk menetapkan hasil yang signifikan (Fadista et al., 2016) memiliki risiko kejadian infark miokard. Dari hasil ini menghasilkan 16 varian gen berpotensi setelah menghapus duplikat gen. Kemudian menentukan varian mana yang mempengaruhi perubahan protein dalam penyakit yang diklasifikasikan menjadi “*benign*”, “*possibly damaging*” atau “*probably damaging*” dengan menggunakan SNP (<https://www.snp-nexus.org>) melalui *database PolyPhen-2* (Dayem Ullah et al., 2018). Data populasi dari distribusi allele yang didapat didapatkan dengan mencari data menggunakan *database HaploReg v4.2* (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Profil ekspresi dari gen yang diperoleh kemudian dievaluasi menggunakan *Portal GTEx* (<http://www.gtexportal.org/home/>) untuk mengetahui ekspresi gen yang berada di berbagai jaringan. Data dari GTEx ini diperoleh pada tanggal 18 Desember

2023. Metode yang sama yang digunakan oleh Yudhani et al., (2023).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN / RESULTS AND DISCUSSION**

### **Identifikasi *Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)*-Infark Miokard nilai $p < 10^{-8}$**

Enam belas SNP telah didapatkan dari *GWAS catalog database* (Tabel 1) yang termasuk kedalam *missense variants*. Kemudian ditemukan tiga varian SNP yang memiliki potensi terhadap kerusakan protein melalui *database PolyPhen-2*. Dari SNP tersebut didapatkan tiga jenis gen yaitu APOE, ZC3HC1 dan ALDH2. Untuk gen APOE dan ZC3HC1 dengan SNP berturut-turut yaitu rs7412 dan rs11556924 diprediksi sebagai “*probably damaging*” dengan skor 1.00 terhadap kerusakan protein dalam patogenesis terjadinya infark miokard. Sedangkan gen ALDH2 dengan SNP rs671 diprediksi sebagai “*possibly damaging*” dengan skor 0.761.

### **Distribusi *Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)*-Infark Miokard**

Frekuensi distribusi allele terdapat pada Tabel 3. Penelitian ini menunjukkan bahwa SNP dengan kode rs671 hanya ditemukan pada orang Asia dengan frekuensi 0.22. Sedangkan 2 SNP lainnya yaitu rs7412 dan rs11556924 ditemukan pada orang-orang Afrika, Amerika, Asia dan Eropa.

### **Tabel 1. Identifikasi *Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) Missense variants* Infark Miokard dengan nilai $p < 10^{-8}$**

No	SNP	p-value			
1	Rs11552449	3x10 <sup>-9</sup>	9	rs11556924	6x10 <sup>-14</sup>
2	Rs7412	2x10 <sup>-9</sup>	10	rs192210727	1x10 <sup>-20</sup>
3	rs7969300	9x10 <sup>-9</sup>	11	rs429358	4x10 <sup>-22</sup>
4	rs12231744	1x10 <sup>-9</sup>	12	rs146092501	1x10 <sup>-24</sup>
5	rs151193009	9x10 <sup>-10</sup>	13	rs199921354	2x10 <sup>-25</sup>
6	rs11591147	8x10 <sup>-11</sup>	14	rs115287176	9x10 <sup>-25</sup>
7	rs11823828	2x10 <sup>-12</sup>	15	rs200787930	9x10 <sup>-26</sup>
8	rs1169288	2x10 <sup>-12</sup>	16	rs671	1x10 <sup>-101</sup>

**Tabel 2. Identifikasi Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)-Infark Miokard dan Efnya Terhadap Tingkat Protein**

SNP	Kromosom	Gen	Skor	Prediksi
rs7412	chr19	APOE	1.00	<i>Probably Damaging</i>
rs11556924	chr7	ZC3HC1	1.00	<i>Probably Damaging</i>
rs671	chr12	ALDH2	0.761	<i>Possibly Damaging</i>

SNP : Single-Nucleotide Polymorphism

**Tabel 3. Distribusi Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)-Infark Miokard**

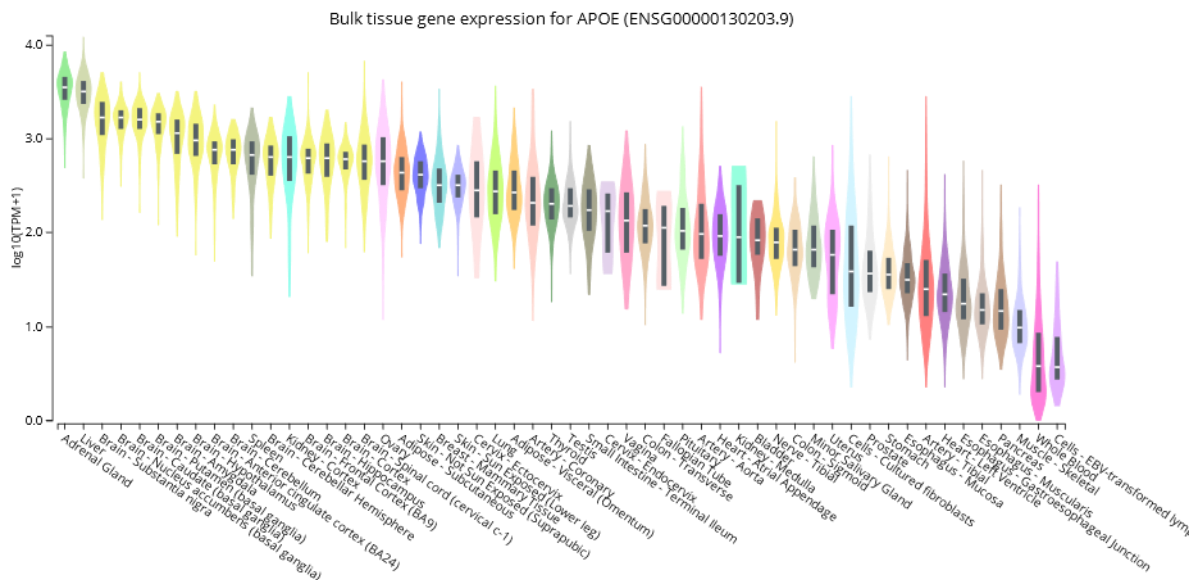
SNP	Kromosom	Gen	Allel		Allel Frequency			
			Ref	Alt	African	American	Asian	Europea n
rs7412	chr19	APOE	C	T	0.09	0.06	0.08	0.07
rs11556924	chr7	ZC3HC1	C	T	0.05	0.22	0.05	0.38
rs671	chr12	ALDH2	G	A	0	0	0.22	0

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism; Ref: Reference ; Alt: Alternatif

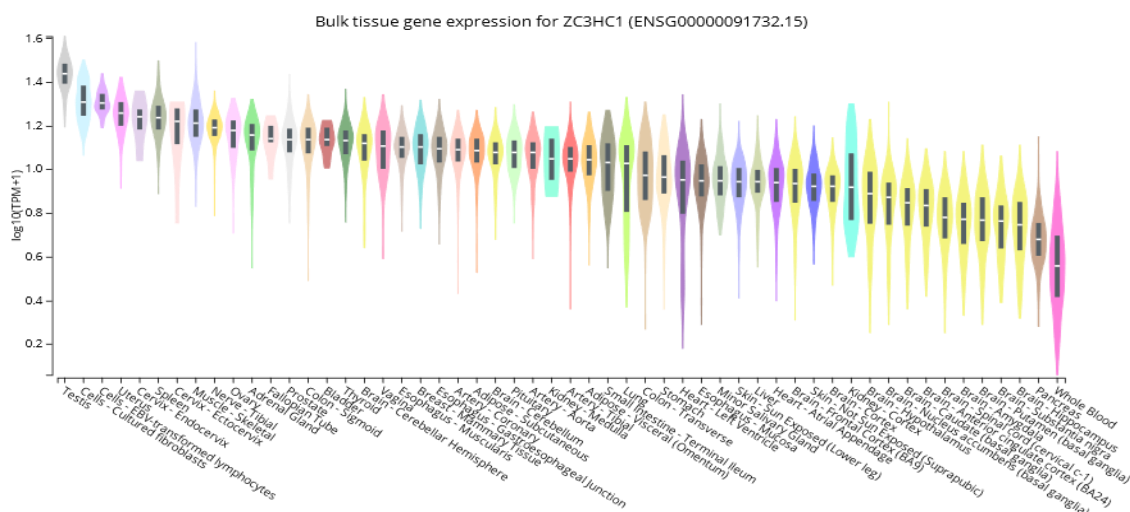
### Identifikasi terhadap ekspresi gen di jaringan

Distribusi dari ekspresi ketiga gen di berbagai jaringan menggunakan GTEx Portal. Gen APOE teridentifikasi banyak terdapat pada jaringan kelenjar adrenal, paru-paru dan otak (Gambar 1). Gen ZC3HC1 banyak terdapat

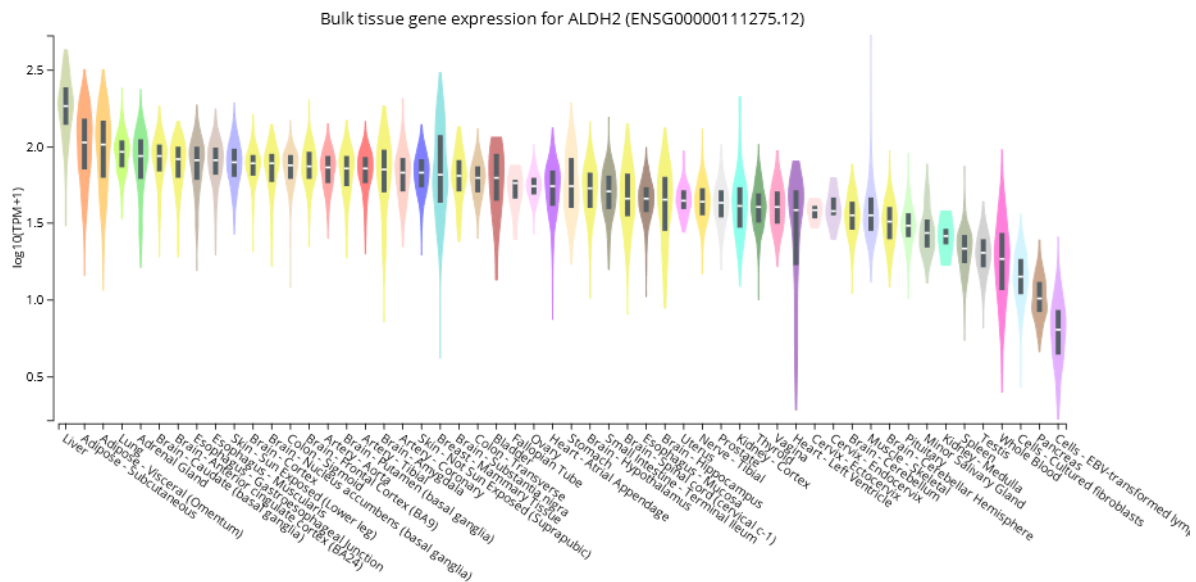
pada jaringan testis, sel fibroblast dan sel EBV-transformed lymphocyte (*Epstein-Barr Virus-transformed lymphocyte*) (Gambar 2). Sedangkan gen ALDH2 ditemukan pada jaringan limpa, adiposa subkutan dan adiposa visceral (Gambar 3).



**Gambar 1.** Ekspresi Gen *Apolipoprotein E* (APOE) di berbagai jaringan berdasarkan *database GTEx Portal*



**Gambar 2.** Ekspresi Gen *Zinc Finger, C3HC-type Containing 1* (ZC3HC1) di berbagai jaringan berdasarkan *database GTEx Portal*



**Gambar 3. Ekspresi Gen *aldehyde dehydrogenase 2 family* (ALDH2) di berbagai jaringan berdasarkan *database* GTEx Portal**

### Gen APOE

Pada table 1 dan 2, Gen Apolipoprotein E (APOE) berlokasi pada kromosom 19 dengan kode SNP rs7412 yang memiliki potensi kuat terhadap risiko terjadinya infark miokard dengan skor 1.00. APOE adalah siklomikron dari apolipoprotein utama dan diperlukan untuk katabolisme dari komponen lipoprotein trigliserida (Lumsden et al., 2020). Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa APOE dengan allel- $\epsilon$ 2 dapat bertindak sebagai faktor pelindung terhadap kejadian infark miokard. Sedangkan allel- $\epsilon$ 4 dapat sebagai faktor risiko kejadian infark miokard (Shao et al., 2022). Gen APOE terbukti memiliki potensi yang kuat terhadap kejadian infark miokard (Semaev et al., 2023). Tingkat risiko dari kejadian kardiovaskular disebabkan salah satunya dari faktor genetik dan gaya hidup. Perubahan struktur dalam DNA secara independen mempengaruhi mortalitas dari kejadian kardiovaskular dan infark miokard.

Faktor risiko tergantung dari keberadaan allel atau genotip tertentu (Semaev et al., 2023). Dimana pasien dengan risiko genetik tinggi dapat diberikan tambahan motivasi untuk mematuhi gaya hidup sehat. Ekspresi gen APOE yang tertinggi di jaringan terdapat pada jaringan adrenal selanjutnya di jaringan hari. Ekspresi gen APOE tersaji dalam Gambar 1.

### Gen ZC3HC1

Gen *Zinc Finger, C3HC-type Containing 1* (ZC3HC1) memiliki potensi resiko tinggi terjadinya penyakit kardiovaskular yaitu jantung koroner (Ma et al., 2019) serta kejadian infark miokard (Martinelli et al., 2010). ZC3HC1 yang juga disebut sebagai *Nuclear Interaction Partner of Anaplastic Lymphoma Kinase* (NIPA) diyakini memiliki kontribusi terhadap perkembangan penyakit karsinogenesis bersama dengan protein onkogenik. Penelitian lain menunjukkan bahwa mediator dari angiogenesis dapat

berpotensi dalam integritas endotel dan inflamasi serta mungkin karena adanya perubahan pada stabilitas dan sifat protein ZC3HC1 yang berperan dalam disfungsi endotel. SNP rs11556924 dalam gen ZC3HC1 terbukti dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular dengan peningkatan risiko 9% dengan setiap tambahan dari alel yang terkait dengan *Coronary Artery Disease* (CAD) (Jones et al., 2016). SNP adalah perubahan pengkodean dalam gen, yang menghasilkan penggantian asam amino dari arginin ke histidin. Efek pergantian ini pada fungsi protein belum diketahui. Perubahan substansial dalam struktur atau fungsi protein dapat menjadi faktor risiko timbulnya penyakit (Soldner et al., 2011). Varian arginin rs11556924 yang terkait dengan risiko penyakit kardiovaskular mengganggu fungsi NIPA, mengakibatkan perubahan dalam dinamika *Cyclin-B1*. Secara khusus variasi risiko CAD mengubah tingkat regulasi *phosphorylation* dari NIPA oleh *Cyclin-B1-CDK1*, menurunkan level dari *phosphorylation* NIPA dalam sel-sel risiko genotip (Jones et al., 2016).

### Gen ALDH2

Gen *Aldehyde dehydrogenase-2 family* (ALDH2) merupakan salah satu enzim yang dapat digunakan sebagai biomarker dalam tubuh. Ekspresi gen ALDH2 dalam jaringan ditemukan paling banyak di hati (*liver*). Ekspresi gen ini tersaji pada Gambar 3. Hati digunakan sebagai organ utama yang bertanggung jawab untuk pembersihan asetaldehid dengan tingkat ALDH2 yang

tinggi. Enzim ini merupakan enzim kunci yang terlibat dalam proses detoksifikasi alkohol (Istifara et al., 2023). Tingkat aktivitas ALDH2 berkaitan erat dengan polimorfisme gen ALDH2. Gen ALDH2 manusia terletak di kromosom 12, tersaji pada Tabel 3. Gen ALDH2 dengan allel SNP671 mengkodekan protein aktivitas rendah dan memiliki kemampuan lemah dalam membersihkan asetaldehid. Polimorfisme SNP rs671 dapat menyebabkan penurunan aktivitas ALDH2 sehingga terjadi akumulasi asetaldehid dalam sirkulasi (Yu et al., 2018). ALDH2 menunjukkan 3 jenis aktivitas enzim yaitu *dehydrogenase*, *esterase* dan *reductase* (Istifara et al., 2023).

### KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat tiga varian genetik yaitu gen APOE, ZC3HC1 dan ALDH2 yang memiliki potensi kerusakan terhadap protein DNA sehingga dapat menyebabkan kejadian infark miokard. SNP dengan kode rs7412, rs11556924 dan rs671 merupakan SNP yang paling kuat dikaitkan dengan kejadian infark miokard sehingga dapat direkomendasikan sebagai risiko genetik.

### DAFTAR PUSTAKA

Amit V. Khera, M.D, Connor A. Emdin, I  
sabel Drake, Pradeep Natarajan Alexander  
G. Bick, Nancy R. Cook, D. I. C., Usman  
Baber, M.D, Roxana Mehran, Daniel J.  
Rader, V. F., Eric Boerwinkle, Olle  
Melander, Marju Orho-Melander, P., & M  
Ridker, S. K. (2016). Genetic Risk,  
Adherence to a Healthy Lifestyle, and

- Coronary Disease. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605086>. Genetic
- Dayem Ullah, A. Z., Oscanoa, J., Wang, J., Nagano, A., Lemoine, N. R., & Chelala, C. (2018). SNPnexus: Assessing the functional relevance of genetic variation to facilitate the promise of precision medicine. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W109–W113. <https://doi.org/10.1093/nar/gky399>
- Fadista, J., Manning, A. K., Florez, J. C., & Groop, L. (2016). The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *European Journal of Human Genetics*, 24(8), 1202–1205. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.269>
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P., ... Gale, C. P. (2018). Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39(2), 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Istifara, A., Tualeka, A. R., & Sillehu, S. (2023). Literature Review: Pengaruh Enzim ALDH2 dalam Detoksifikasi Alkohol terhadap Sirosis Hati. *Media Gizi Kesmas*, 12(2), 1125–1132. <https://doi.org/10.20473/mgk.v12i2.2023.1125-1132>
- Jones, P. D., Kaiser, M. A., Najafabadi, M. G., McVey, D. G., Beveridge, A. J., Schofield, C. L., Samani, N. J., & Webb, T. R. (2016). The coronary artery disease-associated coding variant in zinc finger C3HC-type containing 1 (ZC3HC1) affects cell cycle regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 291(31), 16318–16327. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.734020>
- Lumsden, A. L., Mulugeta, A., Zhou, A., & Hyppönen, E. (2020). Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*, 59. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102954>
- Ma, H., He, Y., Bai, M., Zhu, L., He, X., Wang, L., & Jin, T. (2019). The genetic polymorphisms of ZC3HC1 and SMARCA4 are associated with hypertension risk. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 7(11), 1–7. <https://doi.org/10.1002/mgg3.942>
- Martinelli, N., Girelli, D., Lunghi, B., Pinotti, M., Marchetti, G., Malerba, G., Pignatti, P. F., Corrocher, R., Olivieri, O., & Bernardi, F. (2010). Polymorphisms at LDLR locus may be associated with coronary artery disease through modulation of coagulation factor VIII activity and independently from lipid profile. *Blood*, 116(25), 5688–5697. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-277079>
- Semaev, S., Shkhtshneider, E., Shcherbakova, L., Orlov, P., Ivanoshchuk, D., Malyutina, S., Gafarov, V., Voevoda,



- M., & Ragino, Y. (2023). Association of Common Variants of APOE, CETP, and the 9p21.3 Chromosomal Region with the Risk of Myocardial Infarction: A Prospective Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13). <https://doi.org/10.3390/ijms241310908>
- Shao, A., Shi, J., Liang, Z., Pan, L., Zhu, W., Liu, S., Xu, J., Guo, Y., Cheng, Y., & Qiao, Y. (2022). Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02566-0>
- Soldner, F., Laganière, J., Cheng, A. W., Hockemeyer, D., Gao, Q., Alagappan, R., Khurana, V., Golbe, L. I., Myers, R. H., Lindquist, S., Zhang, L., Guschin, D., Fong, L. K., Vu, B. J., Meng, X., Urnov, F. D., Rebar, E. J., Gregory, P. D., Zhang, H. S., & Jaenisch, R. (2011). Generation of isogenic pluripotent stem cells differing exclusively at two early onset parkinson point mutations. *Cell*, 146(2), 318–331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.019>
- Tada, H., Melander, O., Louie, J. Z., Catanese, J. J., Rowland, C. M., Devlin, J. J., Kathiresan, S., & Shiffman, D. (2016). Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *European Heart Journal*, 37(6), 561–567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv462>
- Yu, C., Guo, Y., Bian, Z., Yang, L., Millwood, I. Y., Walters, R. G., Chen, Y., Chen, Y., Zhang, X., Lei, Y., Chen, J., Chen, Z., Lv, J., & Li, L. (2018). Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: A population-based cohort study. *International Journal of Cancer*, 143(7), 1652–1661. <https://doi.org/10.1002/ijc.31566>
- Yudhani, R. D., Pakha, D. N., Suyatmi, S., & Irham, L. M. (2023). Identifying pathogenic variants related to systemic lupus erythematosus by integrating genomic databases and a bioinformatic approach. *Genomics and Informatics*, 21(3), 1–11. <https://doi.org/10.5808/gi.23002>