

ARTIKEL PENELITIAN

**ANALISIS *IN SILICO* PASANGAN miRNA-mRNA
PADA SINDROM METABOLIK DAN PARKINSON:
HUBUNGAN MOLEKULER DAN POTENSI BIOMARKER**

*IN SILICO ANALYSIS OF MIRNA-MRNA PAIR(S)
IN METABOLIC SYNDROME AND PARKINSON'S:
MOLECULAR LINKS AND POTENTIAL BIOMARKERS*

Ferbian Milas Siswanto^{1,*}, Maria Dara Novi Handayani¹, Rita Dewi¹, Novelya Indrawan²,
Ferdian Manuel Wijaya², Meisy Finnegan²

¹ Departemen Biokimia dan Kimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

² Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

* **Korespondensi:** ferbian.siswanto@atmajaya.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Identification of PD biomarkers is critical for early diagnosis. PD has been associated with metabolic syndrome (MetS), but the molecular links are still missing. This study aims to determine the molecular links between MetS and PD using an *in silico* approach.

Methods: Data were obtained from Gene Expression Omnibus to identify differentially expressed genes (DEGs) and microRNA (DEMs) in PD and MetS. DEGs were mapped to protein-protein interaction (PPI) networks using the STRING platform. Then, gene ontology (GO) and pathway analysis was performed with EnrichR to reveal specific and overlapped biological processes. Finally, microRNA (miRNA) and mRNA pairs were predicted using TargetScan.

Results: A total of 25 DEGs were identified in both MetS and PD. GO and pathway analysis for MetS-PD revealed that these DEGs mainly related to metabolic and cytokine pathways. Examination of miRNA showed that hsa-miR-631 was down-regulated in both MetS and PD. GO and pathway analysis on predicted targets of hsa-miR-631 showed major changes in metabolic pathways. Hsa-miR-631 can target the 3' UTR of ATP2B4 at poorly conserved site, indicating a specific miRNA-mRNA pairing in humans.

Conclusion: In patients with MetS and PD, hsa-miR-631 and ATP2B4 are depleted and elevated, respectively. Bioinformatic analysis indicates that ATP2B4 is a target of hsa-miR-631. We demonstrate for the first time that hsa-miR-631/ ATP2B4 pair is potential biomarker for PD due to MetS.

Key Words: ATP2B4, biomarker, hsa-miR-631, metabolic syndrome, Parkinson's.

ABSTRAK

Pendahuluan: Parkinson (PD) adalah penyakit neurodegeneratif paling umum kedua di dunia. Identifikasi biomarker PD sangat penting untuk diagnosis dini. Penyakit Parkinson sangat berkaitan dengan sindrom metabolik (MetS), namun mekanisme molekuler masih belum banyak diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan molekuler MetS dan PD dengan pendekatan *in silico*.

Metode: Data diunduh dari Gene Expression Omnibus untuk mengidentifikasi informasi ekspresi mikroRNA (miRNA) dan mRNA pada MetS dan PD. Informasi gen dipetakan ke jejaring interaksi protein-protein (PPI) menggunakan platform STRING. Kemudian, ontologi gen dan analisis jalur dilakukan dengan EnrichR untuk menunjukkan proses biologis spesifik dan beririsan, serta deregulasi jalur. Terakhir, pasangan miRNA dan mRNA diprediksi dengan TargetScan.

Hasil: Sebanyak 25 gen mengalami perubahan pada MetS dan PD. Ontologi gen dan analisis jalur untuk gen asosiasi MetS-PD terutama terkait dengan jalur metabolisme dan sitokin. Pemeriksaan miRNA menunjukkan hsa-miR-631 mengalami penurunan ekspresi pada MetS dan PD. Ontologi gen dan analisis jalur pada prediksi target hsa-miR-631 juga menunjukkan perubahan dominan pada jalur metabolisme. Hsa-miR-631 dapat mentargetkan 3' UTR dari ATP2B4 pada bagian yang tidak lestari, mengindikasikan pasangan miRNA-mRNA spesifik pada manusia.

Simpulan: Pada pasien MetS dan PD, ekspresi hsa-miR-631 menurun dan ekspresi ATP2B4 meningkat dalam darah. Analisis bioinformatik menunjukkan bahwa ATP2B4 merupakan target dari hsa-miR-631. Hasil ini merupakan laporan pertama yang menunjukkan potensi pasangan hsa-miR-631-ATP2B4 sebagai biomarker risiko PD pada penderita MetS.

Kata Kunci: ATP2B4, biomarker, hsa-miR-631, Parkinson, sindrom metabolik

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (*Parkinson's disease*/PD) adalah penyakit progresif yang menyebabkan penurunan kemampuan motorik, dan berujung pada ketidakstabilan postural, mobilitas, dan kontrol pada fungsi otot skeletal.¹ Penyakit ini merupakan penyakit neurodegeneratif kedua yang paling umum setelah penyakit Alzheimer. Sebanyak 0,5-1% populasi usia 65-69 tahun dan 1-3% populasi usia 80 tahun ke atas menderita PD.² Kelainan multi-sistem heterogen pada PD ditandai dengan patologi α -synuclein, hilangnya neuron dopaminergik di substansia nigra pars compacta dan populasi sel monoaminergik lainnya.³ Penyakit Parkinson merupakan penyakit multifaktorial, sehingga diagnosis yang akurat masih merupakan tantangan dan identifikasi tahap awal penyakit ini merupakan kebutuhan penting yang belum terpenuhi saat ini.⁴ Beberapa dekade terakhir ini banyak penelitian berusaha mengungkapkan faktor risiko PD. Baru-baru ini, beberapa penelitian berbasis populasi telah menghubungkan sindrom metabolik (MetS) dan komponennya dengan progresivitas PD.^{5,6}

Sindrom metabolik adalah sekelompok kriteria klinis dan laboratorium yang meliputi obesitas sentral, hiperinsulinemia, hiperglikemia, hiperkolesterolemia, dan hipertensi. Beberapa faktor genetik dan lingkungan mendasari terjadinya MetS, yang dapat meningkatkan risiko stroke dan penyakit jantung koro-

ner melalui berbagai mekanisme, termasuk inflamasi sistemik.⁷ Demikian pula, peran inflamasi dalam patogenesis PD telah dilaporkan.⁸ Sebuah penelitian kohort menunjukkan bahwa setiap komponen MetS berkorrelasi positif dengan risiko PD.⁹ Penelitian menunjukkan hipertensi, rendahnya kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL-C), dan tinggi glukosa meningkatkan risiko PD sebesar 1,34, 1,31, dan 1,20 kali.¹⁰ MetS tidak hanya meningkatkan risiko terjadinya PD tetapi juga mempercepat perkembangan tingkat keparahan PD.¹¹ Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa beberapa jalur molekuler (seperti stres oksidatif, perubahan metabolisme lipid, dan peningkatan inflamasi terkait dengan deposisi protein abnormal) pada penyakit neurodegeneratif memiliki beberapa elemen yang sama dengan disfungsi metabolisme sistemik yang diamati pada MetS.⁹ Walaupun kaitan MetS sebagai faktor risiko PD telah dibuktikan di beberapa studi, mekanisme spesifiknya masih belum jelas.¹²

Beberapa database digunakan dalam penelitian ini untuk mengidentifikasi informasi molekuler yang beririsan antara MetS dan PD. Informasi yang diperoleh dianalisis untuk menentukan ontologi gen, jalur sinyal, dan pasangan mikroRNA (miRNA)-gen yang berpotensi menghubungkan kedua penyakit tersebut. Interaksi molekuler yang didapatkan diharapkan dapat berkontribusi pada penjelasan proses patofisiologis yang mendasari

MetS sebagai faktor risiko PD. Selain itu, interaksi ini diharapkan dapat digunakan sebagai biomarker potensial dan target obat untuk diagnosis dan pengobatannya PD.

METODE

Dataset miRNA dan mRNA diunduh dari basis data *Gene Expression Omnibus* (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) dengan kata kunci “*Parkinson’s disease*”, “*metabolic syndrome*”, “mRNA” dan “miRNA”.¹³ Data ekspresi gen atau mRNA (GSE98895 dan GSE160299) dan data ekspresi miRNA (GSE98896 dan GSE202666) dipilih dan diunduh untuk dianalisis lebih lanjut. GSE98895 berisi data ekspresi gen pada sampel Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) yang berasal dari 20 pasien sehat (25-42 tahun) dan 20 pasien MetS (18-68 tahun) yang diperiksa dengan Illumina HumanHT-12 V3.0 expression beadchip.¹⁴ GSE160299 berisi data ekspresi gen pada sampel plasma yang berasal dari 4 pasien sehat (52-67 tahun) dan 4 pasien PD (59-72 tahun) yang diperiksa dengan Illumina HiSeq 4000. Untuk profil ekspresi miRNA pada MetS, penelitian ini menggunakan PBMCs yang berasal dari 20 pasien sehat (25-42 tahun) dan 20 pasien MetS (18-68 tahun) diperiksa dengan *Illumina Human v2 MicroRNA expression beadchip* dalam dataset GSE98896, dan sel T CD4+ yang berasal dari 5 pasien sehat (53-63 tahun) dan 5 pasien PD (53-85 tahun) diperiksa dengan Agilent-070156 Human_miRNA_V21.0_Microarray 046064 dalam dataset GSE202666.^{14,15}

Data ekspresi GSE98895, GSE160299,

GSE98896, dan GSE202666 diproses menggunakan aplikasi interaktif bawaan yang disebut GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>).¹³ *Differentially expressed genes* (DEGs) dan *differentially expressed miRNAs* (DEMs) disaring dengan kriteria *false discovery rate* (FDR) <0,05, dan $|\log_2 \text{fold change (FC)}| >1.0$ sebagai ambang batas (*cut-off*) penyaringan untuk setiap kelompok. Data DEGs dan DEMs pada setiap kumpulan data disajikan dalam *volcano plot* dan diintegrasikan ke dalam diagram Venn menggunakan *platform online* SRplot (<https://www.bioinformatics.com.cn/srplot>). Peran DEMs dianalisis dengan menggunakan *Human microRNA Disease Database* (HMDD v4.0; <http://www.cuilab.cn/hmdd>) yang merupakan database untuk asosiasi microRNA dan kondisi patologis pada manusia.¹⁶

GeneMANIA (<https://genemania.org/>) adalah *platform online* yang memungkinkan pengguna membangun jejaring interaksi protein-protein (PPI) dan memprediksi fungsi potensial dari kelompok gen atau protein. GeneMANIA memungkinkan konstruksi jejaring dari berbagai mode hubungan antar gen, termasuk ekspresi bersama dan interaksi fisik, untuk divisualisasikan.¹⁷ Penelitian ini menggunakan GeneMANIA untuk membangun jejaring PPI dari DEGs yang ditemukan pada MetS dan PD.

Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>) adalah *platform* anotasi fungsional genom berbasis web yang banyak digunakan.¹⁸ Penelitian ini menggunakan DAVID untuk melakukan analisis jalur *Kyoto*

Encyclopaedia of Genes and Genomes (KEGG) dan analisis pengayaan *Gene Ontology* (GO) proses biologis, komponen seluler, dan fungsi molekuler dari DEGs dan target prediksi miRNA. FDR yang lebih kecil dari 0,05 digunakan sebagai *cut-off*. Jalur KEGG dan GO yang berbeda signifikan diintegrasikan ke dalam diagram Venn menggunakan SRplot.

Prediksi target miRNA dianalisis dengan menggunakan database TargetScanHuman 7.2 (https://www.targetscan.org/vert_72/) yang merupakan *platform* bioinformatika interaktif untuk memfasilitasi integrasi dan anotasi komprehensif dari interaksi miRNA-target gen. TargetScanHuman 7.2 digunakan untuk memprediksi konservasi urutan target di berbagai genom dalam konteks evolusi. Skor konservasi antara *seed binding positions* dan *flanking positions* ditentukan oleh phyloP dari penyelarasan 100 genom spesies berbeda.

HASIL

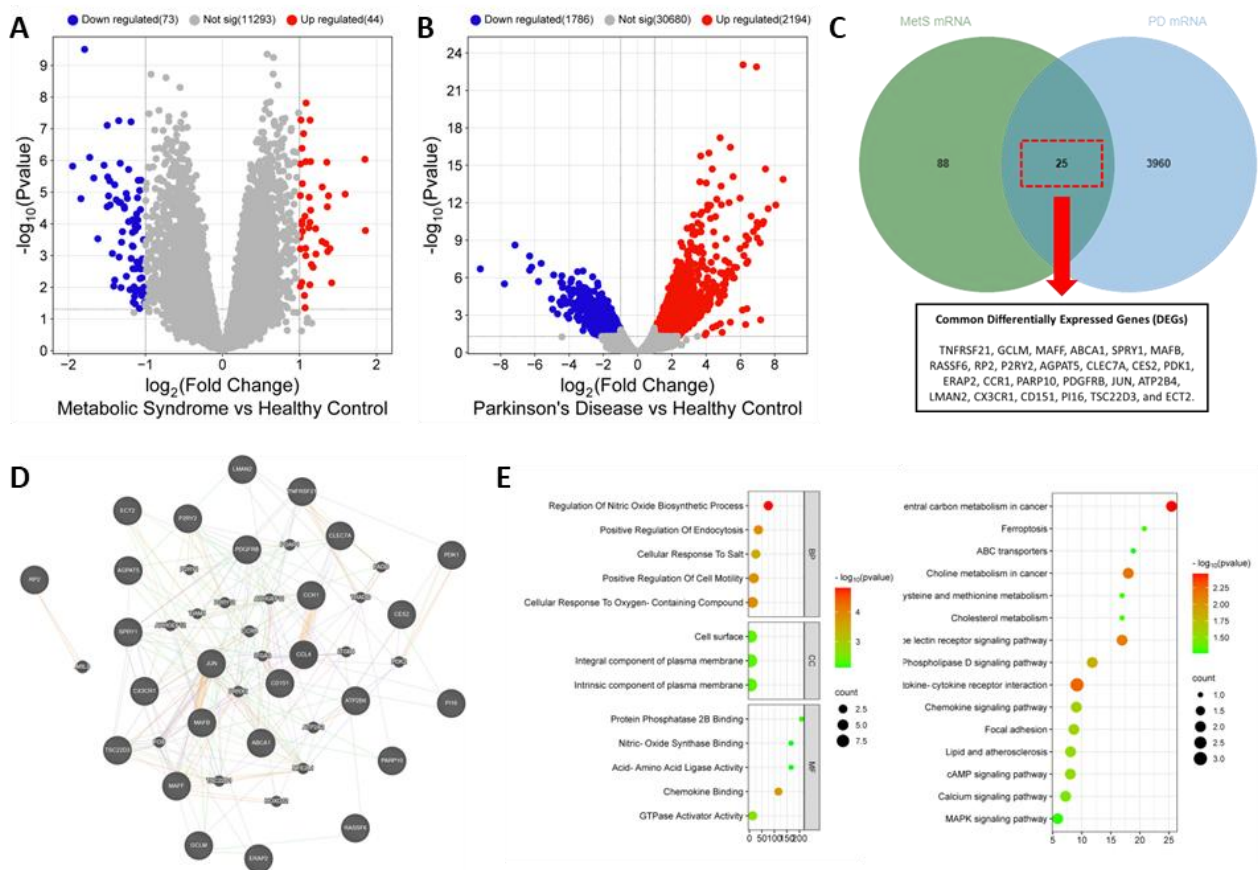
Sebanyak 117 DEGs, termasuk 73 gen yang ekspresinya menurun dan 44 gen yang ekspresinya meningkat, diidentifikasi pada PBMCs pasien MetS dibandingkan dengan sampel normal (Gambar 1A), dengan menetapkan nilai batas sebagai FDR <0,05 dan $|\log_2FC| > 1$. Terdapat 3980 DEGs yang teridentifikasi pada plasma pasien PD, termasuk 1786 gen yang ekspresinya menurun dan 2194 gen yang ekspresinya meningkat (Gambar 1B). Identifikasi DEGs yang beririsan antara oleh MetS dan PD dilakukan melalui analisis dengan diagram Venn, yang menunjukkan 25 gen mengalami perubahan ekspresi

pada kedua kondisi tersebut. Gen-gen yang mengalami perubahan ini meliputi TNFRSF21, GCLM, MAFF, ABCA1, SPRY1, MAFB, RASSF6, RP2, P2RY2, AGPAT5, CLEC7A, CES2, PDK1, ERAP2, CCR1, PARP10, PDGFRB, JUN, ATP2B4, LMAN2, CX3CR1, CD151, PI16, TSC22D3, dan ECT2 (Gambar 1C). Analisis jejaring PPI, ontologi gen, dan analisis jalur dilakukan untuk mengetahui peran DEGs dalam konteks biologis. Jejaring PPI pada *platform* GeneMANIA menunjukkan interkoneksi antara DEGs, kecuali RP2 dan ARL3 yang membentuk jejaring sendiri (Gambar 1D). Analisis ontologi menunjukkan perubahan signifikan pada jalur biosintesis nitrit oksida (proses biologis), komponen membran sel (komponen seluler), dan aktivitas kemokin (fungsi molekuler). Analisis jalur pensinyalan pada DEGs menunjukkan perubahan signifikan pada jalur metabolisme (yang meliputi metabolisme karbon, asam amino, kolesterol) dan jalur sitokin (Gambar 1E).

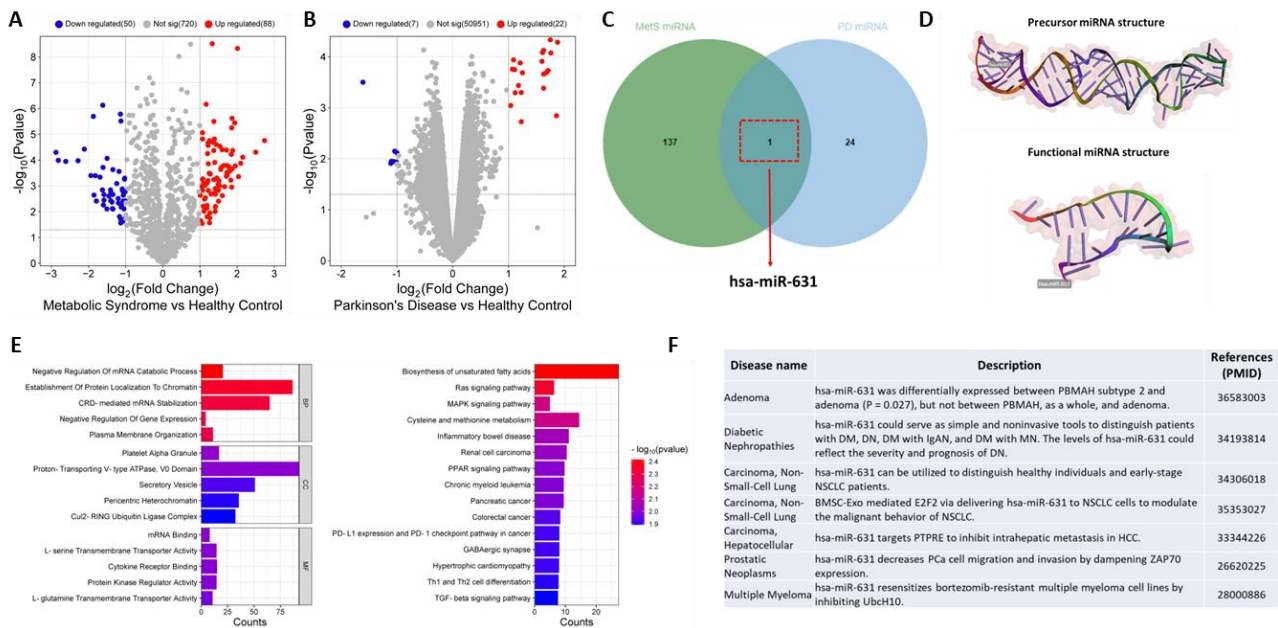
Selanjutnya, analisis dilakukan pada dataset miRNA. Sebanyak 138 DEMs diidentifikasi pada PBMCs pasien MetS, termasuk 50 miRNA yang ekspresinya menurun dan 88 miRNA yang ekspresinya meningkat (Gambar 2A). Terdapat 29 DEMs yang teridentifikasi, termasuk 7 miRNA yang ekspresinya menurun dan 22 miRNA yang ekspresinya meningkat pada sel T CD4+ pasien PD (Gambar 2B). Selanjutnya, berdasarkan analisis dengan diagram Venn, ditemukan hanya 1 miRNA yang beririsan pada kedua kondisi degeneratif tersebut yaitu hsa-miR-631 (Gambar 2C). Struktur 3D dari prekursor dan fungsional hsa-miR-631 disajikan pada Gambar 2D.

Selanjutnya, untuk mengetahui peran biologis hsa-miR-631, database TargetScanHuman 7.2 digunakan untuk memperoleh prediksi target gen dari miRNA tersebut. Hasilnya menunjukkan terdapat 3407 gen yang diprediksi merupakan target dari hsa-miR-631. Selanjutnya, dilakukan analisis ontologi gen dan jalur pensinyalan dari kandidat target gen hsa-miR-631. Analisis ontologi menunjukkan perubahan signifikan pada jalur katabolisme mRNA (proses biologis), komponen ATPase

(komponen seluler), dan aktifitas ikatan sitokin (fungsi molekuler). Analisis jalur pensinyalan pada DEGs menunjukkan perubahan signifikan pada jalur metabolisme (yang meliputi metabolisme asam amino dan kolesterol) dan jalur Ras/MAPK/PPAR (Gambar 2E). Analisis menggunakan *platform* HMDD v4.0 menunjukkan bahwa hsa-miR-631 terlibat pada beberapa jenis kanker dan nefropati diabetik (Gambar 2F).



Gambar 1. Analisis DEGs pada MetS dan PD serta *Pathway* yang Dipengaruhi



Gambar 2. Analisis DEM pada MetS dan PD, Struktur 3D, serta Jalur Molekuler dan Penyakit yang Dipengaruhi

Analisis lanjutan dengan menggunakan pendekatan irisan diagram Venn dilakukan untuk menentukan hubungan molekuler antara DEGs dan DEM pada MetS dan PD. Penelitian ini hanya mengidentifikasi satu miRNA yang ekspresinya berubah dengan tendensi untuk menurun (hsa-miR-631) dan 25 DEGs. miRNA secara umum berfungsi sebagai regulator negatif dari ekspresi gen dengan cara menempel dan menginduksi degradasi mRNA. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada DEGs yang secara konsisten ekspresinya meningkat pada MetS dan PD. Terdapat 9 DEGs yang ekspresinya meningkat pada MetS dan PD, serta terdapat 3407 gen yang diprediksi merupakan target dari hsa-miR-631. Analisis dengan diagram Venn menunjukkan satu gen yang beririsan, yaitu ATPase Plasma Membrane Ca²⁺ Transporting 4 (ATP2B4) (Gambar 3A). Analisis wilayah 3' UTR ATP2B4 manusia dengan TargetScanHuman 7.2 mengungkapkan regio

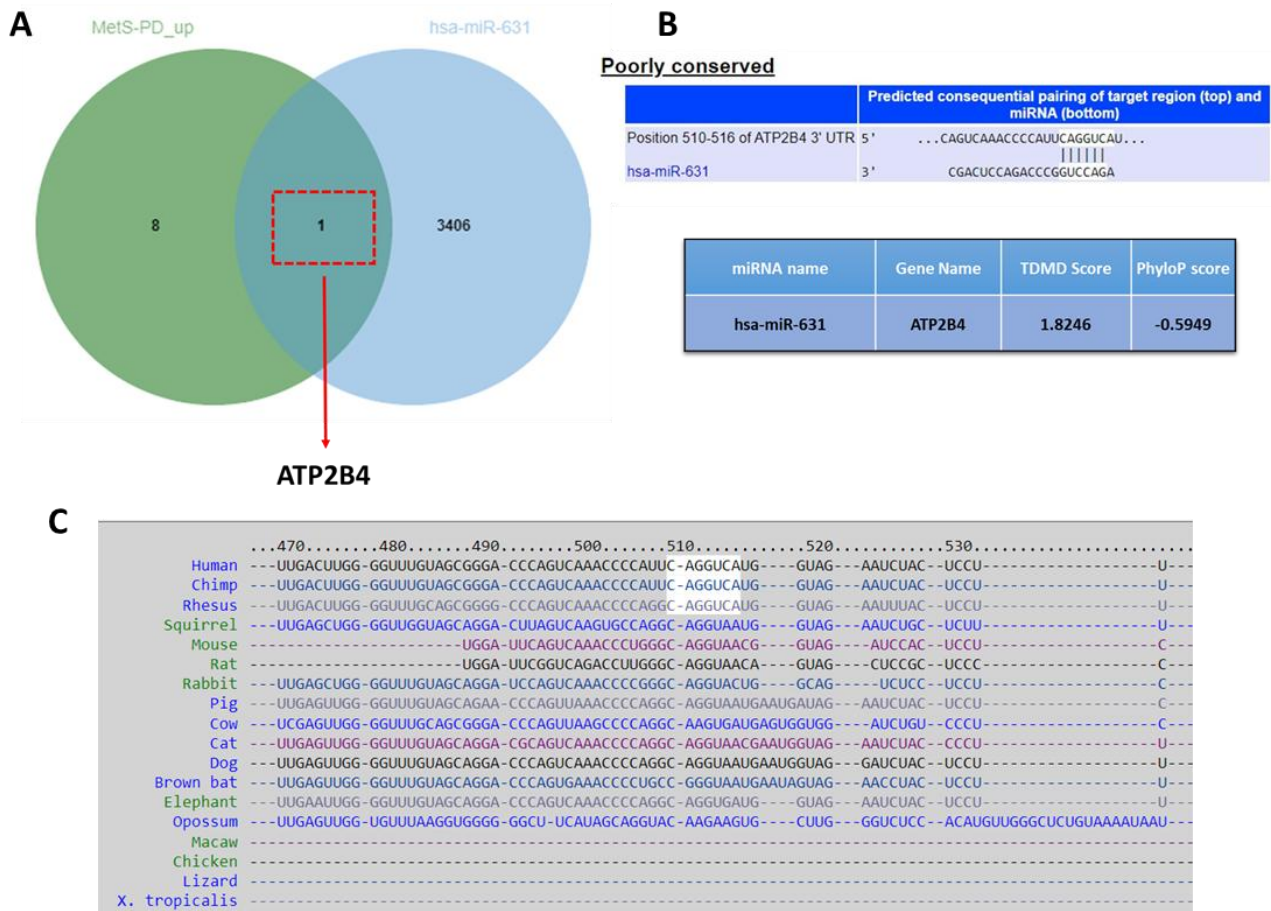
ikatan hsa-miR-631 dengan kecocokan persis dengan posisi 2-7 dari miRNA matang (Gambar 3B, panel atas). Analisis lebih lanjut pasangan hsa-miR-631-ATP2B4 dengan ENCORI menunjukkan skor *target-directed miRNA degradation* (TDMD) sebesar 1,8246 (*high confidence* $\geq 0,8$) dan skor konservasi evolusioner (phyloP) sebesar -0,5949 (skor negatif = tidak lestari) (Gambar 3B, panel bawah). Situs target hsa-miR-631 yang diprediksi pada 3' UTR ATP2B4 (510-516 bp) manusia tidak lestari secara evolusi dibandingkan spesies lainnya (Gambar 3C), yang mengindikasikan bahwa pasangan hsa-miR-631-ATP2B4 spesifik pada manusia.

DISKUSI

Beberapa dekade terakhir, sejumlah besar penelitian telah dilakukan pada PD, namun diagnosis dan intervensi dini masih sulit karena kurangnya biomarker dan target terapi yang efektif.^{4,19} Penelitian menunjukkan bah-

wa MetS meningkatkan risiko PD, karena peningkatan stres oksidatif dan faktor lain seperti neuroinflamasi dan disfungsi mitokondria.²⁰ Penyakit Parkinson dan MetS adalah penyakit kompleks dan kaitan di tingkat molekuler di antara kedua kondisi ini masih belum jelas.⁶ Banyaknya data omics yang tersedia mengenai MetS dan PD ini dapat dieksplorasi untuk mengidentifikasi hubungan patogenik antara kedua kondisi ini. Penelitian

ini menggunakan data dari beberapa database, dan menemukan informasi gen dan miRNA yang saling beririsan antara MetS dan PD, mengindikasikan hubungan molekuler yang potensial untuk kedua penyakit tersebut. Sejauh pengetahuan kami, ini adalah studi pertama yang mengidentifikasi pasangan miRNA-mRNA yang menghubungkan MetS dan PD dengan pendekatan bioinformatika.



Gambar 3. Identifikasi pasangan hsa-miR-631-ATP2B4 pada MetS dan PD.

MikroRNA adalah molekul RNA non-coding yang menekan ekspresi gen baik dengan menghambat translasi protein dan menginisiasi degradasi mRNA. Perubahan ekspresi miRNA menghasilkan perubahan profil gen yang melibatkan serangkaian pro-

ses biologis, berkontribusi terhadap berbagai penyakit pada manusia. Dengan stabilitas tinggi dalam cairan manusia, miRNA dalam sirkulasi dianggap sebagai biomarker yang menjanjikan untuk diagnosis, serta prognosis penyakit.²¹ Banyak penelitian yang telah

dilakukan untuk menguji peran miRNA dalam patogenesis penyakit dan reliabilitasnya sebagai biomarker pada MetS dan penyakit neurodegeneratif seperti PD.^{22,23} Penelitian ini menemukan bahwa hsa-miR-631 mengalami penurunan ekspresi tidak hanya pada MetS, namun juga pada PD, yang mengindikasikan bahwa hsa-miR-631 kemungkinan besar memainkan peran penting pada jalur molekuler yang meningkatkan risiko PD pada pasien MetS. Hingga saat ini, data mengenai peran hsa-miR-631 pada MetS dan PD sangat terbatas, bahkan data pada platform HMDD v4.0 hanya mengindikasikan peran dominan hsa-miR-631 pada berbagai kanker. Saat artikel ini ditulis, hanya ada satu publikasi yang sedikit mengaitkan hsa-miR-631 dengan MetS, yaitu pada kondisi nefropati diabetik.²⁴ Han *et al.* menemukan bahwa kadar miR-631 urin berkorelasi positif dengan proteinuria, sehingga miR-631 dapat berfungsi sebagai modalitas diagnostik non-invasif untuk mendiagnosis nefropati diabetik.²⁴ Walaupun data penelitian yang mendukung peran miR-631 pada MetS dan PD sangat terbatas, hasil penelitian kami dapat digunakan sebagai dasar untuk uji eksperimental atau observasional lanjutan sebagai upaya konfirmasi potensinya sebagai biomarker pada kedua kondisi tersebut.

Penelitian ini juga menemukan salah satu dari 25 DEGs yang beririsan antara MetS dan PD, yaitu ATP2B4, sebagai target gen dari miR-631. ATP2B4 mengkatalisis hidrolisis ATP untuk transportasi kalsium keluar dari sel, diekspresikan pada permukaan sel di berbagai jaringan, dan merupakan enzim yang akti-

vitasnya diatur oleh kalsium/kalmodulin dan bergantung pada magnesium.²⁵ Sama halnya seperti miR-631, peran ATP2B4 pada MetS dan juga PD masih belum pernah dilaporkan hingga saat ini. Peneliti menemukan bahwa gangguan metabolisme adiposa dan obesitas berhubungan dengan deregulasi jalur sinyal kalsium dengan melakukan analisis transkriptome pada jaringan adiposa, walaupun tidak secara langsung dikaitkan dengan ATP2B4.²⁶ Selain itu, sudah banyak penelitian yang membuktikan bahwa deregulasi pada signaling kalsium (yang dimediasi oleh ATP6AP2 dan ATP13A2) dapat menyebabkan kematian sel saraf yang merupakan salah satu patogenesis PD.²⁷

Selain mengidentifikasi pasangan hsa-miR-631-ATP2B4 sebagai kandidat biomarker risiko PD pada pasien penderita MetS, penelitian ini juga untuk memahami mekanisme molekuler yang mengaitkan MetS dan PD berdasarkan data ontologi gen dan analisis jalur pada DEGs dan DEM. Hasilnya menunjukkan bahwa jalur terkait metabolisme dan inflamasi mengalami deregulasi pada kedua kondisi tersebut. Deregulasi metabolisme, homeostasis redoks dan bioenergi pada MetS juga dianggap sebagai komponen utama degenerasi saraf yang berkontribusi terhadap gangguan proses homeostatis penting dalam sel dopaminergik seperti mekanisme kontrol kualitas protein, metabolisme neurotransmitter, transpor aksonal vesikel, dan kelangsungan hidup sel. Beberapa penelitian telah menemukan hubungan antara perubahan metabolisme karbon sentral pada PD dan kontribusinya terhadap kematian sel dopami-

nergik.²⁸ Selain itu, MetS sangat terkait dengan inflamasi kronis dan sistemis tingkat rendah, yang menjelaskan munculnya berbagai biomarker inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), prokalsi-tonin, interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor* (TNF- α).²⁹ Neuroinflamasi juga merupakan salah satu patogenesis PD dan memiliki hubungan sebab akibat dengan penurunan tingkat faktor neurotropik. Neuroinflamasi telah diamati dalam berbagai sistem model PD, termasuk model berbasis neurotoksin (6-hidroksidopamin dan MPTP), dan berbagai model berbasis α -Syn, termasuk hewan transgenik.³⁰ Berdasarkan teori-teori di atas dan hasil penelitian ini, maka deregulasi metabolisme dan neuroinflamasi kronis sangat mungkin merupakan kofaktor yang menghubungkan MetS dan PD.

SIMPULAN

Penelitian ini meneliti informasi molekuler yang menghubungkan MetS dan PD. Identifikasi DEGs pada kedua penyakit degeneratif ini mengarahkan pada penemuan ontologi gen dan jalur molekuler yang menghubungkan MetS dan PD, yaitu deregulasi metabolisme dan inflamasi. Hsa-miR-631 yang mengalami penurunan ekspresi pada MetS dan PD juga terlibat pada deregulasi metabolisme. Secara spesifik, hsa-miR-631 mengatur kadar ATP2B4. Pasangan hsa-miR-631 dan ATP2B4 merupakan kandidat biomarker dan prediktor PD akibat MetS yang dapat digunakan dalam meningkatkan strategi diagnostik dini. Kekurangan dari penelitian ini adalah hasil yang dilaporkan merupakan prediksi bioinformatik pada populasi non-Indonesia, sehingga diperlukan penelitian klinis pada

populasi Indonesia dengan jumlah sampel yang cukup besar untuk validasi pasangan hsa-miR-631 dan ATP2B4 pada PD dan MetS.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya atas dukungan biaya penelitian skema Hibah Dosen Pemula tahun 2024 (No. 162.24/III/LPPM-PM.10.01/02/2024).

DAFTAR PUSTAKA

1. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: Part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *PT*. 2015 Aug 1;40(8):504-32.
2. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray CK, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim*. 2021 July 1;7(1):47.
3. Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain*. 2017 Feb 1;140(2):266-78.
4. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021 May 1;20(5):385-97.
5. Leehey M, Luo S, Sharma S, et al. Association of metabolic syndrome and change in Unified Parkinson's Disease Rating Scale scores. *Neurology*. 2017 Sep 29;89(17):1789-94.
6. Sharma S, Oakes D, Eberly S, Singer C, Jillian L, Simuni T. Association between metabolic syndrome and progression in Parkinson's disease. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2023 Sept 9;24:101409.
7. Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016 June 16;18(8):75.
8. Herrero MT, Estrada C, Maatouk L, Vyas S. Inflammation in Parkinson's disease: role of glucocorticoids. *Front Neuroanat*. 2015 Apr 2;9:32.
9. Nam GE, Kim SM, Han K, Kim NH, Chung HS, Kim JW, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkin-

- son disease: A nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2018 Aug 21;15(8):e1002640.
10. Roh JH, Lee S, Yoon JH. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: A nationwide study using propensity score matching. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021 Feb 2;19(1):1-7.
 11. Peng Z, Zhou R, Liu D, Cui M, Yu K, Yang H, et al. Association between metabolic syndrome and mild Parkinsonian signs progression in the elderly. *Front Aging Neurosci.* 2021 Oct 1;13:722836.
 12. Li LY, Liu SF, Zhuang JL, Li MM, Huang ZP, Chen YH, et al. Recent research progress on metabolic syndrome and risk of Parkinson's disease. *Rev Neurosci.* 2022 Dec 2;34(7):719-35.
 13. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--update. *Nucleic Acids Res.* 2013 Jan;41(Database issue):D991-5.
 14. D'Amore S, Härdfeldt J, Cariello M, Graziano G, Copetti M, Di Tullio G, et al. Identification of miR-9-5p as direct regulator of ABCA1 and HDL-driven reverse cholesterol transport in circulating CD14+ cells of patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Res.* 2018 Jul 1;114(8):1154-64.
 15. Diener C, Hart M, Kehl T, Becker-Dorison A, Tänzer T, Schub D, et al. Time-resolved RNA signatures of CD4+ T cells in Parkinson's disease. *Cell Death Discov.* 2023 Jan 21;9(1):18.
 16. Cui C, Zhong B, Fan R, Cui Q. HMDD v4.0: a database for experimentally supported human microRNA-disease associations. *Nucleic Acids Res.* 2024 Jan 5;52(D1):D1327-32.
 17. Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, Zuberi K, Badrawi R, Chao P, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.* 2010 Jul;38(suppl_2):W214-20.
 18. Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022 July 5;50(W1):W216-21.
 19. Le W, Dong J, Li S, Korczyn AD. Can biomarkers help the early diagnosis of Parkinson's disease? *Neurosci Bull.* 2017 Sep 2;33(5):535-542.
 20. Souza APDS, Barros WMA, Silva JML, Silva MRM, Silva ABJ, Fernandes MSS, et al. Effect of metabolic syndrome on Parkinson's disease: A systematic review. *Clinics (Sao Paulo).* 2021 Dec 13;76:e3379.
 21. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 28;23(13):7167.
 22. Cione E, Cannataro R, Gallelli L, De Sarro G, Caroleo MC. Exosome microRNAs in metabolic syndrome as tools for the early monitoring of diabetes and possible therapeutic options. *Pharmaceuticals.* 2021 Dec 2;14(12):1257.
 23. Azam HMH, Rößling RI, Geithe C, et al. MicroRNA biomarkers as next-generation diagnostic tools for neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Front Mol Neurosci.* 2024 May 31;17.
 24. Han Q, Zhang Y, Jiao T, Li Q, Ding X, Zhang D, et al. Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting the severity and prognosis of diabetic nephropathy. *Nutr Diabetes.* 2021 June 30;11(1):24.
 25. Hattangady NG, Foster J, Lerario AM, Ponce-Balbuena D, Rege J, Monticone S, et al. Molecular and electrophysiological analyses of ATP2B4 gene variants in bilateral adrenal hyperaldosteronism. *Horm Cancer.* 2020 Feb;11(1):52-62.
 26. Cao J, Zhu Q, Liu L, Glazier BJ, Hinkel BC, Liang C, et al. Global Transcriptome analysis of brown adipose tissue of diet-induced obese mice. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 6;19(4):1095.
 27. Zaichick S V., McGrath KM, Caraveo G. The role of Ca²⁺ signaling in Parkinson's disease. *Dis Model Mech.* 2017 May 1;10(5):519-535.
 28. Franco R. Metabolic dysfunction in Parkinson's disease: bioenergetics, redox homeostasis and central carbon metabolism. *Brain Res Bull.* 2017 Jul;133:12-30.
 29. Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: Relevance for behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation.* 2014 Feb 14;21(2-3):95-101.
 30. Troncoso-Escudero P, Parra A, Nassif M, Vidal RL. Outside in: Unraveling the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018 Oct 15;9.