

APLIKASI SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNP) DALAM STUDI FARMAKOGENOMIK UNTUK PENGEMBANGAN OBAT



ALFIN PUTRI DAN SYUBBANUL WATHON

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember

Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegal Boto, Jember, 68121

Corresponding author: syubbanulwathon@unej.ac.id

Single Nucleotide Polymorphism

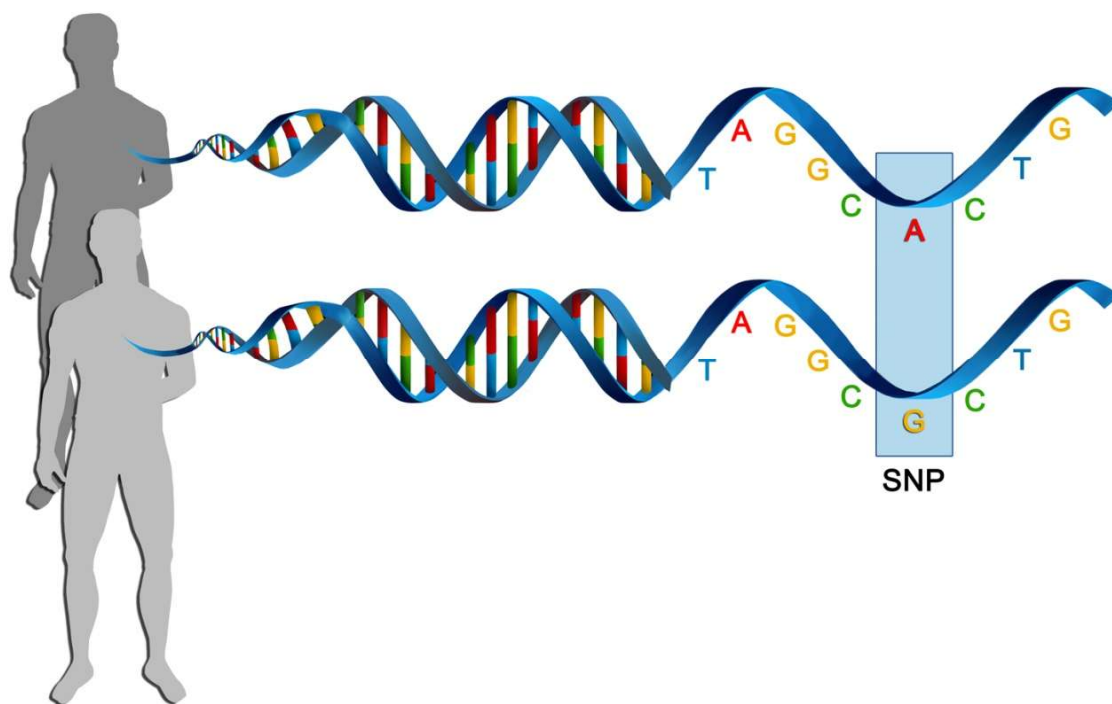
Single Nucleotide Polymorphism (SNP) merupakan suatu perbedaan susunan basa nukleotida tunggal pada genom suatu individu yang menyebabkan adanya variasi genetik dalam suatu populasi (Twyman, 2005). Pada dasarnya basa nukleotida penyusun genom manusia memiliki kesamaan yang mencapai 99.9% dan hanya sekitar 0.1% nukleotida yang membedakan antar individu. Namun dari 0.1% tersebut memiliki dampak yang besar, baik dari segi morfologi maupun fisiologi (Noer, 2014). Adanya SNP berbeda dengan variasi genetik akibat mutasi titik (*point mutation*) yang bersifat patologis, karena variasi SNP dapat pula ditemukan pada individu normal (Sadewa, 2015).

SNP dapat ditemukan pada *coding region* maupun *non coding region* (Lonetti et al., 2016). SNP yang terletak pada *coding region* dinamakan cSNP yang memiliki peluang untuk mempengaruhi fungsi gen karena dapat mengubah urutan asam amino dan mempengaruhi struktur protein sehingga menyebabkan gangguan monogenik resesif maupun dominan (Wang et al., 2001). Gangguan monogenik adalah gangguan akibat adanya mutasi gen tunggal alel resesif atau dominan yang diwariskan induk ke keturunannya (Babar, 2017). SNP dapat digunakan sebagai penanda (*marker*) yang efektif dalam mendeteksi keragaman genetik yang umumnya terjadi dengan frekuensi sekitar satu SNP dalam 1000 nukleotida pada DNA genom (Campbell et al., 2000). SNP merupakan penanda dalam variasi

genom antar individu sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi alel yang membawa suatu sifat yang penting pada suatu individu (Campbell et al., 2000; Mmeka et al., 2013). Selain itu, penanda SNP dapat diaplikasikan di bidang kesehatan dan kedokteran untuk diagnostik dan prognostik suatu penyakit (Sadewa, 2015).

SNP Pada Genom Manusia

Sebagian besar perbedaan genetik manusia dipengaruhi oleh adanya SNP yang terjadi pada genom manusia dan seringkali dihubungkan dengan adanya perbedaan dalam predisposisi suatu penyakit tertentu ataupun respons tubuh terhadap penggunaan obat (Simon dan Surdaji, 2005). Perbedaan ini dimungkinkan karena adanya transisi, transferi, delesi, atau insersi (Duran et



Gambar 1. Ilustrasi perbedaan SNP pada genom manusia (Lonetti *et al.*, 2016)

al., 2009). Transisi merupakan perubahan basa purin yang digantikan oleh basa purin, dan basa pirimidin digantikan oleh basa pirimidin. Sedangkan transversi merupakan perubahan basa purin digantikan basa pirimidin dan basa pirimidin digantikan oleh basa purin. Perubahan SNP dapat diwariskan ke generasi berikutnya baik yang bersifat menguntungkan ataupun sifat yang merugikan seperti mutasi (Duran *et al.*, 2009). Kebanyakan SNP memiliki sifat bialel yaitu terdapat dua jenis alel (satu basa nukleotida berubah menjadi basa nukleotida yang lain), tetapi ditemukan pula SNP yang memiliki sifat lebih dari dua jenis alel walaupun

sangat jarang ditemukan (Duran *et al.*, 2009).

Farmakogenomik

Keberhasilan *Human Genom Project* menciptakan ilmu disiplin baru dalam farmakologi yang dikenal sebagai farmakogenomik. Farmakogenomik tercipta sebagai paduan antara disiplin ilmu farmakologi dan genomik. Artinya terdapat titik temu antara farmakologi dengan genetika. Keterlibatan gen dan protein dalam suatu penyakit dan respon tubuh terhadap obat telah lama menjadi fokus para praktisi bidang kedokteran maupun farmasi. Farmakogenomik merupakan ilmu yang menentukan bagaimana variabilitas genetik

mempengaruhi fisiologis tanggapan terhadap obat, dari absorpsi dan metabolisme untuk tindakan farmakologis dan efek terapi (Yudhani, 2014).

Farmakogenomik dapat menjelaskan perbedaan respon pemberian obat pada setiap individu yang berkaitan erat dengan susunan genetik masing-masing individu. Perbedaan genetik tersebut berkaitan dengan gen yang mengkode protein yang terlibat pada mekanisme deposisi obat, misalnya protein transporter pada membran sel (Simon dan Surdaji, 2010). Farmakogenomik memiliki cakupan yang luas dan mengacu pada interaksi kompleks gen di seluruh genom termasuk

mengidentifikasi kandidat gen dan menghubungkan polimorfisme ini dengan suatu model terapi gen, sistem prediksi respons obat, pengurangan efek samping dan pemilihan dosis obat yang efektif dan efisien (Yudhani, 2014). Studi farmakogenomik dilakukan untuk mengidentifikasi suatu model terapi yang bertujuan untuk mengurangi variabilitas antarindividu dan untuk meningkatkan efikasi dan keamanan obat (Lonetti *et al.*, 2016). Beberapa keuntungan yang diharapkan melalui pengembangan studi farmakogenomik yaitu mengembangkan obat yang lebih spesifik dan mengurangi kerusakan sel karena dosis obat yang diberikan lebih tepat dan sesuai dengan respon masing-masing individu (Simon dan Surdaji, 2010). Dengan demikian, *mapping* SNP yang komprehensif memberikan informasi varian genetik yang relevan terhadap translokasi obat, interaksi obat dan reseptor, serta kinerja obat dalam tubuh. Sehingga kajian SNP sangat penting untuk pengembangan farmakogenomik

Perkembangan Studi Farmakogenomik

Pengaruh genetika sebenarnya telah dipelajari dalam studi

farmakogenetika. Studi farmakogenetika dikembangkan pada awalnya untuk memahami perbedaan individu pada farmakokinetik dan metabolisme suatu obat yang sering dikaitkan dengan adanya SNP. Berbeda halnya dengan dengan studi farmakogenetika yang mempelajari pengaruh obat terhadap metabolisme dan fisiologis manusia berdasarkan gen tunggal, farmakogenomik mempelajari seluruh materi genetik manusia untuk mengkaji respon individu terhadap obat. Aplikasi studi farmakogenomik dalam mempelajari respon tubuh terhadap suatu obat dan keamanannya telah berdampak luas pada

penemuan dan pengembangan obat maupun agen terapeutik lainnya. Gambar 2 menunjukkan kerangka kerja untuk penerapan studi farmakogenomik pada berbagai tahapan pengembangan obat termasuk target dan seleksi kandidat, pengembangan klinis, lisensi penggunaan obat, serta *Life Cycle Management* (LCM) (Yudhani, 2014).

Pendekatan farmakogenomik banyak diterapkan untuk mengidentifikasi variasi genetik yang berkaitan dengan respon pasien terhadap obat. Variasi genetik seperti adanya pengulangan basa

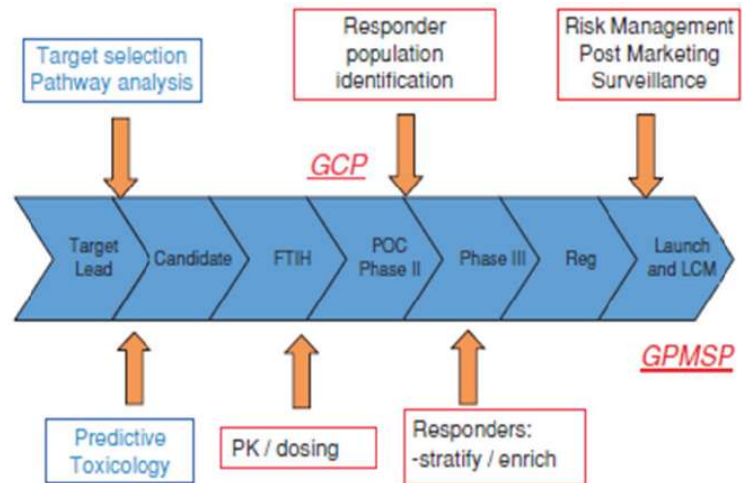


Figure 1 Pharmacogenomics involvement in the drug discovery and development process

Abbreviation

FTIH : First in Human	GCP : Good Clinical Practice
POC : Proof of Concept	GPMSP : Good Post-Marketing Surveillance Practice
Reg : Regulatory assessment	PK : Pharmacokinetics
LCM : Life Cycle Management	

Gambar 2. Pengembangan farmakogenomik (Yudhani, 2014)

nukleotida, insersi, dan delesi dapat mengubah urutan asam amino. Polimorfisme genetik yang demikian telah dieksplorasi pada tingkat enzim, transporter, dan target-target molekul lainnya berkenaan dengan perubahan-perubahan fungsional (perubahan tingkat ekspresi dan / atau aktivitas protein-protein yang dikodekan) dan kontribusinya terhadap respon obat yang bervariasi.

Pengaruh SNP Pada Transportasi Obat

Studi terbaru menunjukkan bahwa variasi genetik bervariasi di antara kelompok etnis yang berbeda. Contoh polimorfisme genetik yang berkaitan dengan transportasi obat adalah Gen MDR1(ABCB1). Polimorfisme MDR1 terjadi dalam berbagai kombinasi alelik. Frekuensi alel MDR1 berbeda, tergantung pada ras manusia. Sebagai contoh, polimorfisme C3435T yang terletak pada ekson nomer 26 individu asal Afrika memiliki frekuensi 73%-84% dan individu asal Eropa dan Asia memiliki frekuensi 34% - 59%. Gen MDR1 mengkode P-glikoprotein (PGP) yang merupakan transporter ATP-Binding Casset (ABC) (Lee et al., 2005). ATP-ABC merupakan suatu *cluster*

protein yang terdiri dari beberapa kelompok protein berbeda secara fungsional dan terlibat dalam pengangkutan zat kimia lintas membran sel (Klepsch et al., 2014). PGP terlibat dalam pengangkutan berbagai obat hidrofobik, termasuk agen kemoterapi sitotoksik (misalnya doxorubicin dan paclitaxel), hormon, dan serangkaian obat yang berbeda secara struktural. PGP ditemukan di jaringan normal, seperti kanalikuli dari hepatosit, tubulus proksimal ginjal, perbatasan sikat usus kecil, usus besar, kelenjar adrenal, endotelium kapiler otak dan testis (Lee *et al.*, 2005).

Aplikasi SNP Dalam Pengembangan Obat

Urutan seluruh genom manusia menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi faktor genetik yang dapat dikaitkan dengan respon obat atau toksisitas suatu senyawa yang masuk ke dalam tubuh. Penelitian farmakogenomik di fokuskan pada analisis pada tingkat DNA yang berkaitan dengan respon suatu obat misalnya isoniazid untuk mengidentifikasi beberapa enzim yang memetabolisme obat tertentu. *National Institute of Health- Pharmacogenetics Research Network* (NIH-PGRN) menggunakan tiga strategi

utama untuk mengidentifikasi faktor genetik yang berhubungan dengan respon obat. Strategi pertama melibatkan studi fenotipe ke genotipe yaitu SNP dalam kandidat gen yang dikaitkan dengan variasi dalam respon obat termasuk reaksi yang merugikan/ respon negatif. Gen kandidat dipilih dengan membuat diagram jalur farmakokinetik dan farmakodinamik. SNP pada suatu gen di jalur farmakokinetik atau farmakodinamik adalah kandidat untuk hubungan dengan respon obat. Strategi kedua melibatkan studi genotipe ke fenotipe. Individu dengan genotipe tertentu diberikan obat lalu diukur detak jantung menggunakan elektrokardiogram untuk memperoleh data *in vivo* yang akurat bahwa SNP berkaitan dengan respon obat. Strategi ketiga melibatkan analisis genom secara keseluruhan. Para peneliti melakukan studi asosiasi genom keseluruhan mengidentifikasi bagian-bagian genom yang menyebabkan variasi genetik (Giacomini et al., 2007).

Ketiga strategi tersebut diharapkan SNP dapat menjadi dasar dalam pengembangan obat yang berbasis genetik. Berkembangnya

pengetahuan farmakogenomik dapat mengurangi efek samping obat yang tidak diinginkan. Sehingga tujuan utama dari farmakogenomik dalam mengidentifikasi terapi yang dipersonalisasi untuk mengurangi variabilitas antar individu, meningkatkan efisiensi serta keamanan pemberian obat maupun agen terapeutik lainnya.

Daftar Pustaka

- Giacomini KM, Brett, CM, Altman RB, Benowitz NL, Dolan ME, Flockhart DA, and Kroetz DL. (2007). The Pharmacogenetics Research Network: From SNP Discovery To Clinical Drug Response, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(3), 328-345.
- Kassam S, Meyer P, Corfield A, Mikuz G, and Sergi C. (2005). Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs): History, Biotechnological Outlook And Practical Applications, *Current Pharmacogenomics*, 3(3), 237-245.
- Kassam S, Meyer P, Corfield A, Mikuz G, and Sergi C. (2005). Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs): History, Biotechnological Outlook And Practical Applications, *Current Pharmacogenomics*, 3(3), 237-245.
- Klepsch F, Vasanthanathan P. and Ecker GF. (2014). Ligand And Structurebased Classification Models For Prediction Of P-Glycoprotein Inhibitors', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(1), pp 218–229.
- Lee, W., Lockhart, A. C., Kim, R. B., & Rothenberg, M. L. (2005). Cancer Pharmacogenomics: Powerful Tools In Cancer Chemotherapy And Drug Development, *The Oncologist*, 10(2), 104-111.
- Lonetti A, Fontana MC, Martinelli G, and Iacobucci I. (2016). Single Nucleotide Polymorphisms as Genomic Markers for High-Throughput Pharmacogenomic Studies, In *Microarray Technology* (pp. 143-159). Humana Press, New York, NY.
- Mmeka EC, Adesoye AI, Vroh BI, and Ubaoji KI. (2013). Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Markers Discovery Within *Musa spp* (Plantain Landraces, AAB Genome) For Use In Beta Carotene (Provitamin A) Trait Mapping, *American Journal of Biology and Life Sciences*, 1(1), 11-19.
- Radji M. (2012). Pendekatan Farmakogenomik dalam Pengembangan Obat Baru. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 2(1), 1-11.
- Sadewa, AH. (2015). Peran Single Nucleotide Polymorphisms (Snps) Pada Metabolisme Mikronutrien Dan Enzim Antioksidan Sebagai Predisposisi Terhadap Kanker, *Prosiding Anual Scientific Meetng*, 1-11.
- Simon S, and Surjadi C. (2010). Kedokteran genomik: suatu harapan bagi kemajuan kedokteran di Indonesia, *Damianus Journal of Medicine*, 9(1), 45-54.
- Surendiran A, Pradhan SC, and Adithan C. (2008). Role of pharmacogenomics in drug discovery and

development,*Indian Journal Of Pharmacology*, 40(4), 137.

Twyman RM. (2005). Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Genotyping Techniques-An Overview,*Encyclopedia of Diagnostic Genomic*.

Yudhani RD. (2014). Application of Pharmacogenomics on

Drug Discovery and Development,*CDK-214*, 41(3), 181-185.

Yudhani RD. (2014). Farmakogenomik dan Terapi Kanker,*CDK 217*, 41(6).