

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas adalah penyakit kronis yang kompleks yang ditentukan oleh adipositas berlebihan akibat paparan terhadap lingkungan obesogenik, faktor psikososial, dan varian genetik.(Duarte et al., 2024). Menurut World Health Organization (WHO), obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan dan abnormal yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Obesitas terjadi ketika asupan energi (energy intake) tidak seimbang dengan energi yang digunakan (energy expenditure) dalam jangka waktu yang lama.(Jin et al., 2023a).

Obesitas telah mencapai proporsi epidemik secara global dengan prevalensi hampir dua kali lipat sejak tahun 1980 (WHO 2013). Low dkk. (2009) melaporkan adanya peningkatan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas di negara berkembang dan negara maju, dan di Indonesia, prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas menunjukkan peningkatan setiap tahunnya.

Pada hari Obesitas di dunia pada tahun 2022, WHO menyatakan bahwa 2,5 miliar orang di seluruh dunia mengalami obesitas yaitu 890 juta orang dewasa, meningkat 43%, di mana 43% dengan *overweight* dan 16% obesitas. 390 juta remaja dan 37 juta anak-anak < 5 tahun. Jumlah ini masih terus meningkat. WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2025, sekitar 167 juta orang dewasa dan anak-anak akan menjadi kurang sehat karena mereka kelebihan berat badan atau obesitas (WHO,2024)

Sementara di Indonesia, Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, obesitas nasional 2023 umur >18 tahun meningkat dari 21,8% (2018) menjadi 23,4% (2023). Prevalensi tertinggi terdapat di DKI Jakarta (31,8%), Papua (31,3%), dan Sulawesi Utara (30,6%) (SKI, 2023). Berdasarkan usia, perempuan usia 40-44 banyak mengalami obesitas. Angkanya pun mencapai 41,7% di tahun 2023. Selain itu, terbanyak kedua ada di perempuan usia 45-49 tahun yang mencapai 41,1%. Persentase obesitas yang terendah berada di usia 19 tahun dengan angka 9,8% dan selebihnya pada usia 20-40 an rata-rata mengalami obesitas dengan persentase angka sebesar 16%-38%. Berbeda dengan perempuan, angka obesitas pada laki-laki banyak terjadi di usia 45-49 tahun dengan persentase 19,3%. Selain itu, diikuti oleh usia 40-44 tahun dengan persentase 19,2%. Persentase obesitas terendah pada laki-laki berada di usia 19 tahun dengan angka 7,2%. Bisa disimpulkan bahwa memang kebanyakan obesitas banyak terjadi pada perempuan. (Survei Kementerian Kesehatan, 2023)

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, status gizi lebih sering terjadi pada remaja berusia 13-15 tahun daripada mereka yang berusia 16-18 tahun di Indonesia, di mana angka gizi mencapai 26,9%. Berdasarkan usia 13-15 tahun, terdapat prevalensi obesitas yang tinggi di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu sekitar 6,3% penduduknya kelebihan berat badan atau obesitas, dan 2,6% tinggal di Kota Makassar. Tingkat obesitas secara keseluruhan masih kurang dari rata-rata nasional adalah 19,1% (berat badan lebih 8,8% dan obesitas 10,3%). Sementara prevalensi obesitas umum berdasarkan jenis kelamin (11,5%) lebih rendah daripada perempuan (15,7% vs 18,4%) di Kota Makassar, semua kabupaten memiliki tingkat prevalensi obesitas umum yang lebih rendah daripada rata-rata nasional (Kemenkes, 2018).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pemahaman mengenai peran gen dan pengaruh ekspresi gen MC4R serta hubungannya dengan faktor diet dan aktivitas fisik dalam kejadian obesitas pada populasi dewasa, serta mendukung pengembangan pendekatan medis yang lebih personal dan berbasis bukti dalam penanganan obesitas di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan pola diet dan aktivitas fisik dengan tingkat ekspresi Gen MC4R pada subjek dewasa obesitas dan non obesitas

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menganalisis hubungan pola diet dan aktivitas fisik terhadap tingkat ekspresi Gen MC4R pada subjek dewasa obesitas dan non obesitas

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan pola diet dan aktivitas fisik pada kelompok obesitas dan non-obesitas.
2. Menganalisis hubungan ekspresi gen MC4R dengan pola diet.
3. Menganalisis hubungan ekspresi gen MC4R dengan aktivitas fisik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai interaksi antara faktor genetik, epigenetik, dan non-genetik pada obesitas. Penelitian ini juga memberikan wawasan tentang ekspresi gen MC4R pada subjek obesitas dan non obesitas yang dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan di bidang ini. Penelitian ini memberikan kontribusi penting sehingga dapat mendukung pengembangan strategi medis yang lebih efektif dan berbasis bukti.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai strategi pencegahan obesitas yang lebih efektif dalam mempertimbangkan faktor genetik dan non-genetik sehingga dapat membantu dalam pengembangan intervensi kesehatan yang personal untuk resiko obesitas, serta mendukung kebijakan kesehatan masyarakat yang lebih komprehensif dalam menangani obesitas. Penelitian ini juga berperan dalam meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya faktor genetik dan gaya hidup dalam pengelolaan berat badan. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi yang lebih baik dalam bidang medis maupun praktik kesehatan masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi Obesitas

Menurut World Health Organization (WHO), obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan dan abnormal yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Obesitas terjadi ketika asupan energi (energy intake) tidak seimbang dengan energi yang digunakan (energy expenditure) dalam jangka waktu yang lama. Obesitas dan kelebihan berat badan dinilai menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), di mana obesitas ditandai dengan IMT lebih dari 30 kg/m², sedangkan kelebihan berat badan (*overweight*) ditandai dengan IMT 25–29,9 kg/m² (Jin et al., 2023b)

2.1.2 Penilaian Obesitas

Ada beberapa cara menentukan obesitas :

a. Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh (IMT) adalah metode yang menggunakan tinggi dan berat badan orang dewasa yang dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat yang telah digunakan secara universal. Batas yang lebih rendah digunakan untuk etnis tertentu karena mereka memiliki lemak visceral yang lebih tinggi dan kecenderungan lebih besar terhadap penyakit kardiometabolik. BMI memiliki spesifisitas yang sangat tinggi (97%) tetapi sensitivitas yang rendah (42%) dalam mendeteksi obesitas (Chourdakis et al., 2010)

Tabel 1. Klasifikasi obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO

Klasifikasi	WHO (kg/m ²)	Asia Pasifik (kg/m ²)
Underweight	< 18.5	< 18.5
Normal	18.5 - 24.9	18.5 - 22.9
Overweight	25 - 29.9	23 - 24.9
Obesitas kelas I	30 - 34,9	25 - 29.9
Obesitas kelas II	35 – 39.9	> 30

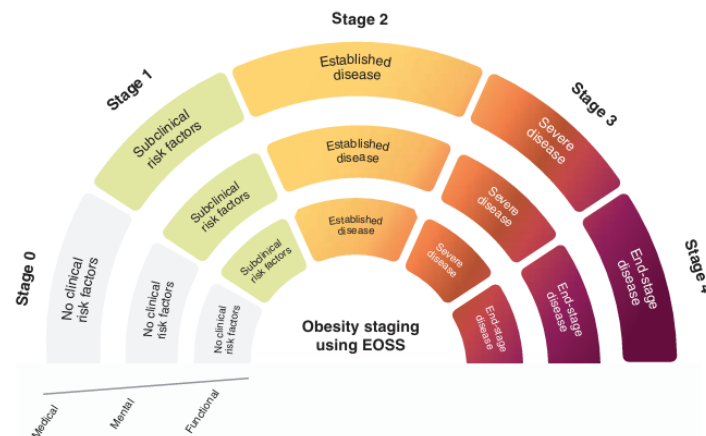
b. Lingkar Pinggang (LP)

Pengukuran Lingkar pinggang adalah ukuran yang akurat untuk mengetahui deposit lemak khususnya lemak Visceral. Rasio lingkar pinggang terhadap tinggi badan (WHtR) dihitung dengan membagi WC dengan tinggi badan dalam satuan yang sama. WHtR merupakan indikator risiko gangguan kardiovaskuler dan diabetes melitus yang lebih baik daripada IMT (Mallik et al., 2023)

Tabel 2. Klasifikasi Lingkar Pinggang

Klasifikasi	Lingkar Pinggang	
	Laki-laki	Perempuan
Konsensus Asia Pasifik	> 90 cm	> 80 cm

- c. Bioelectrical impedance analysis (BIA)
Penentuan obesitas dengan alat ini merupakan teknik yang praktis dan non invasif untuk mengukur total air tubuh (TBW) dan massa bebas lemak (FFM), sedangkan massa lemak dihitung dari selisih antara berat badan dan FFM. dan juga untuk populasi obesitas lebih akurat dalam memperkirakan lemak tubuh. Segal et al., 2020 Persamaan BIA yang spesifik untuk persentase lemak telah divalidasi untuk menentukan obesitas (Mallik et al., 2023)
- d. Edmonton Obesity Staging System (EOSS)
EOSS (*Edmonton Obesity Staging System*) adalah alat klinis yang digunakan untuk mengevaluasi komorbiditas terkait obesitas berdasarkan skala 5 tingkat. Tahapan pada skala ini telah terbukti berkorelasi dengan luaran klinis. EOSS memungkinkan penilaian terhadap dampak komorbiditas terkait obesitas pada individu, yang melampaui sekadar pengukuran berat badan. Komorbiditas tersebut merupakan faktor utama peningkatan morbiditas, mortalitas, dan beban biaya sistem kesehatan pada individu dengan obesitas. Peningkatan kualitas perawatan bagi individu dengan obesitas memerlukan akses yang efisien terhadap alat bantu klinis di tempat pelayanan (*point-of-care*) yang mampu mengumpulkan dan mensintesis informasi yang semakin kompleks, baik pada tingkat individu maupun praktik klinis. (Swaleh et al., 2021)



Gambar 1. Penilaian Obesitas Berdasarkan Edmonton Obesity Staging System (EOSS)

2.1.3 Etiologi Obesitas

Obesitas disebabkan oleh berbagai faktor yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi.

1. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

a. Faktor genetik

Penelitian menunjukkan bahwa variabel keturunan memainkan peran penting, dengan 40 hingga 70% dari BMI seseorang diwariskan. Remaja dengan satu orang tua yang obesitas memiliki kemungkinan tiga hingga empat kali lipat lebih tinggi untuk menjadi obesitas, dan risikonya lebih dari sepuluh kali lipat jika kedua orang tua biologisnya obesitas. (Kadouh & Acosta, 2017)

b. Jalur leptin-melanocortin

Jalur leptin-melanocortin di hipotalamus berperan penting dalam pengaturan nafsu makan dan berkontribusi signifikan terhadap obesitas. Jalur ini melibatkan interaksi kompleks antara neuron yang mengekspresikan pro-opiomelanocortin (POMC) dan agouti-related protein (AGRP), yang secara bergantian mengurangi atau meningkatkan asupan makanan. Dimana, Leptin mengatur nafsu makan dengan mengirimkan sinyal kenyang ke otak. Namun, pada obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga sinyal kenyang tidak diterima dan

tetap merasa lapar. Selain itu, sinyal dari usus, jaringan adiposa dan hormon dari area hipotalamik lateral, menciptakan tantangan dalam mengendalikan nafsu makan dan menurunkan berat badan. (Masood & Moorthy, 2023)

2. Faktor yang dapat dimodifikasi

a. Epigenetik

Epigenetik berperan penting dalam mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA dan dapat diperoleh melalui interaksi lingkungan dan diwariskan. Perubahan epigenetik ini dapat mempengaruhi risiko obesitas, seperti yang terlihat pada sindrom Prader-Willi. Studi internasional menggunakan *genome-wide association study* (GWAS) telah mengidentifikasi beberapa polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) terkait obesitas, yang membantu mengembangkan skor risiko genetik. Sekitar 40% hingga 70%, Heritabilitas obesitas baik factor genetic dan lingkungan menunjukkan bahwa baik faktor genetik maupun lingkungan yang berperan. (Masood & Moorthy, 2023)

b. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik melalui olah raga ringan dapat mengurangi risiko obesitas, terutama pada risiko genetik tinggi. Pada tahun 2016, lebih dari 28% orang dewasa dan 81% remaja tidak aktif secara fisik walaupun hanya melalui olahraga ringan namun tingkat ketidakaktifan fisik global cukup tinggi. (Masood & Moorthy, 2023)

c. Asupan Kalori Berlebihan

Obesitas bukan hanya masalah keseimbangan energi tetapi melibatkan faktor kompleks seperti interaksi antara sinyal metabolik, endokrin, dan sistem saraf. Diet tinggi karbohidrat dapat menyebabkan penumpukan lemak dan penurunan metabolisme. Selain itu, faktor eksternal seperti makanan cepat saji, makanan olahan dan lingkungan obesogenik mempengaruhi perilaku makan dan aktivitas fisik berperan pada peningkatan obesitas di seluruh dunia. (Masood & Moorthy, 2023)

d. Lingkungan dalam Rahim

Pentingnya lingkungan intrauterine dimana Faktor resiko Obesitas pada ibu merupakan perkembangan obesitas pada anak. Terutama Pada ibu dengan pertambahan berat badan yang berlebihan dan merokok selama kehamilan. Sehingga dapat Mempengaruhi anak perempuan lebih dari anak laki-laki. Namun tidak ditemukannya Antara adipositas ayah dan anak-anaknya. (Masood & Moorthy, 2023)

3. Faktor Obat-obatan dan Hormonal

a. Obat-Obatan

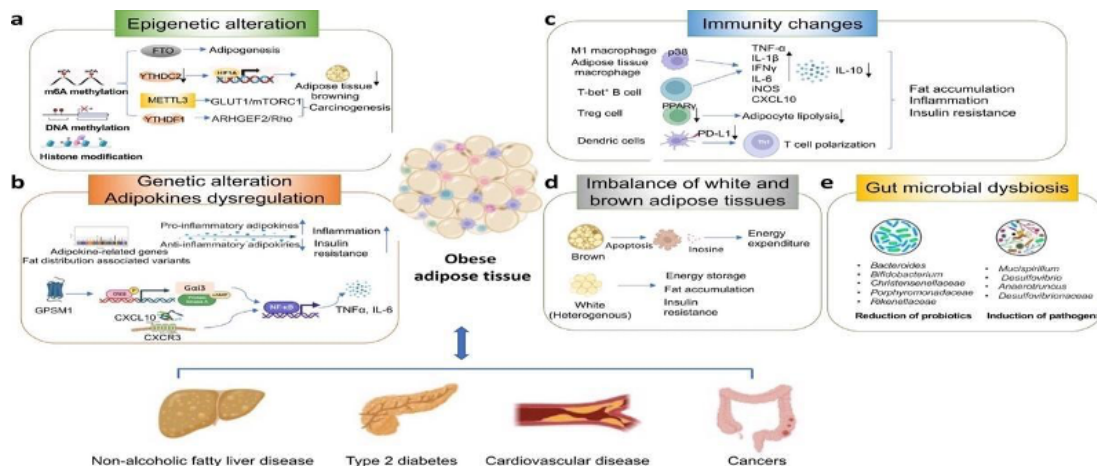
Obat-obatan jenis steroid yang sering digunakan dalam jangka waktu yang lama untuk terapi asma, osteoarthritis dan alergi dapat menyebabkan nafsu makan yang meningkat sehingga meningkatkan risiko obesitas. Obat-obatan yang mengandung hormon untuk meningkatkan kesuburan dan sebagai alat kontrasepsi berisiko menyebabkan penumpukan lemak dalam tubuh sehingga dapat menimbulkan obesitas (Pedoman Umum Obesitas, 2015).

b. Hormonal

Hormon yang berperan penting dalam kejadian obesitas, termasuk leptin, ghrelin, tiroid, insulin, dan estrogen. Leptin, yang dihasilkan oleh sel lemak, berfungsi memberi sinyal untuk berhenti makan, tetapi tidak efektif pada resistensi insulin meskipun kadarnya tinggi. Kurang tidur dapat meningkatkan kortisol, yang mengganggu fungsi leptin dan membuat sulit untuk berhenti makan. Ghrelin meningkatkan nafsu makan, dan jika kadarnya tinggi, seseorang akan merasa lebih lapar. Estrogen berperan dalam metabolisme energi, dan penurunan kadar estrogen, seperti pada wanita menopause, dapat menurunkan metabolisme basal dan meningkatkan berat badan. Insulin bersifat anabolik, memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel otot dan lemak. Asupan tinggi karbohidrat atau lemak merangsang insulin, yang mengubah energi menjadi lemak, terutama lemak visceral, yang dapat meningkatkan peradangan kronis dan resistensi insulin. (Pedoman Umum Obesitas, 2015).

2.1.5 Patomekanisme Obesitas

Kelebihan berat badan (EBW) terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi, sering terkait dengan obesitas, dan berkontribusi pada penyakit seperti diabetes tipe 2, penyakit hati berlemak non-alkohol, penyakit kardiovaskular, serta beberapa jenis kanker. Meskipun meningkatkan risiko morbiditas metabolik, tidak semua penderita obesitas mengalami komplikasi parah. Faktor seperti profil genetik, regulasi imun, dan mikrobiota usus memengaruhi komorbiditas ini. Lemak visceral dan lemak putih cenderung memicu penyakit metabolik, sedangkan lemak subkutan dan coklat bersifat protektif. Akumulasi lemak visceral yang meningkatkan risiko penyakit metabolik harus diidentifikasi. Indeks lemak viscerosomatik (VSI) diusulkan sebagai pengukuran yang lebih akurat daripada BMI. Perawatan EBW mencakup modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis, dan pembedahan, tetapi diperlukan pendekatan baru untuk mengurangi akumulasi lemak visceral. Prevalensi EBW meningkat drastis di seluruh dunia, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah, dan tetap menjadi beban kesehatan global. Patogenesis EBW dan penyakit terkaitnya melibatkan faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan, dengan pemahaman yang semakin maju berkat teknologi multi-omik terbaru. (Zhang et al., 2023)



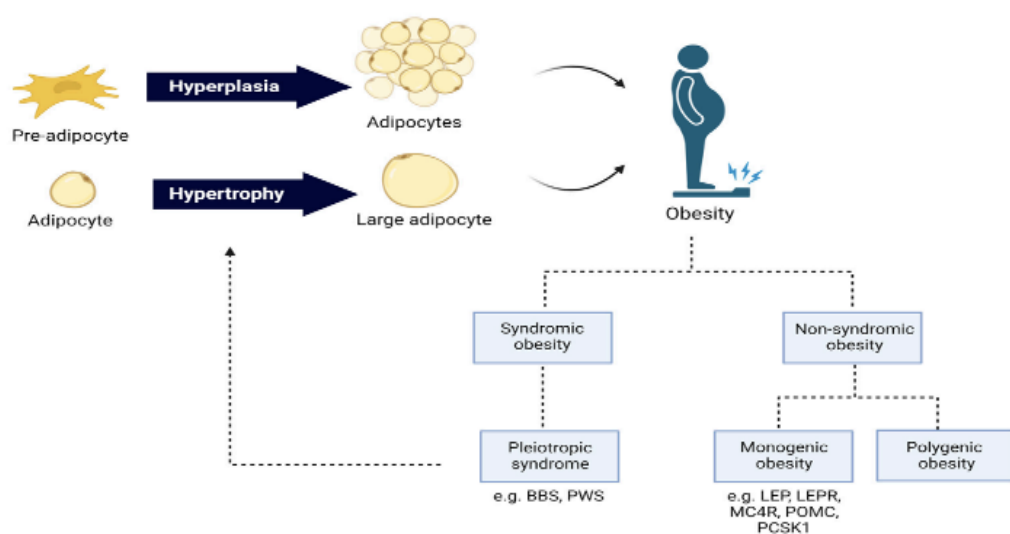
Gambar 2. Patomekanisme overweight dan komorbiditasnya (Zhang et al., 2023)

Patogenesis obesitas melibatkan banyak faktor yang saling berkontribusi dalam perkembangan kondisi ini. Obesitas bukan hanya akibat penumpukan berat badan berlebih, melainkan merupakan gangguan sistem keseimbangan energi. Dua mekanisme utama yang menyebabkan obesitas adalah ketidakseimbangan energi yang berkepanjangan dan pengaturan ulang "set point" berat badan ke angka yang lebih tinggi. Lingkungan dan perilaku, seperti konsumsi makanan berenergi tinggi dan kurangnya aktivitas fisik, menjadi penyebab utama obesitas. Konsumsi makanan berlemak tinggi, minuman manis, dan variasi makanan yang beragam di pasar turut memperparah masalah ini. Obesitas juga sangat dipengaruhi oleh hormon adiposit leptin, yang konsentrasinya proporsional dengan massa lemak tubuh. Meskipun faktor genetik tidak sepenuhnya menjelaskan peningkatan cepat prevalensi obesitas, beberapa pengaruh genetik meningkatkan risiko obesitas akibat faktor lingkungan yang mendukung keseimbangan energi positif. Gen yang terkait dengan obesitas dapat dikategorikan sebagai: mutasi gen tunggal pada jalur leptin-melanocortin, obesitas sindromik dengan karakteristik tambahan seperti gangguan neurodevelopmental, dan obesitas poligenik yang melibatkan banyak gen dengan kontribusi dalam lingkungan yang mendukung penambahan berat badan. (Ganef et al., 2019)

2.1.6 Faktor Risiko Obesitas

a. Faktor Genetik

Obesitas sebagian besar bersifat genetik dan poligenik yang berhubungan dengan varian genetik. predisposisi genetik pada obesitas tidak dapat diubah, studi interaksi gen-lingkungan menunjukkan bahwa faktor gaya hidup seperti aktivitas fisik dapat mengurangi efek gen obesitas. Hubungan antara faktor risiko genetik dan gaya hidup terhadap obesitas. Obesitas genetik lebih jarang terjadi dan biasanya disebabkan oleh mutasi pada satu gen, sering kali diwariskan dengan pola Mendelian, dan pengaruh lingkungan yang minimal. Penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik berkontribusi sekitar 40-70% terhadap risiko obesitas. (Horwitz & Birk, 2023)



Gambar 3. Genetik Obesitas

b. Faktor Non Genetik

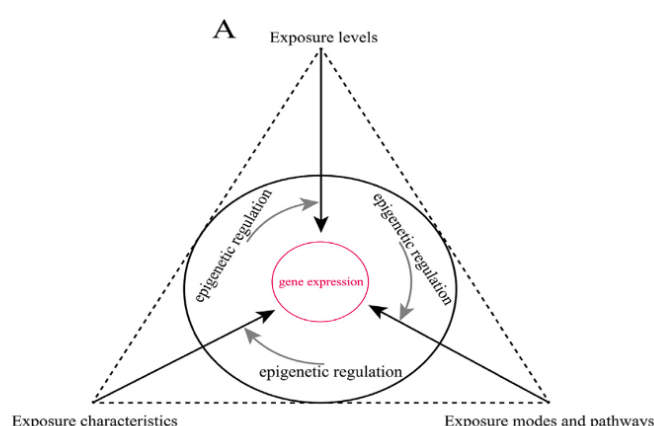
Selain faktor genetik, faktor non-genetik seperti diet, aktivitas fisik, jenis kelamin, dan hormon juga mempengaruhi konsentrasi Lipoprotein Lp(a). Peran faktor non genetik memodifikasi tingkat Lp(a) dan dampaknya terhadap risiko penyakit kardiovaskular (Enkhmaa & Berglund, 2022).

2.1.7 Peran Faktor Lingkungan, Genetik, dan Epigenetik terhadap penyakit metabolik pada Obesitas.

Penyakit tidak menular (NCDs) disebut sebagai "gangguan gaya hidup" yang disebabkan oleh kebiasaan makan buruk, kurang aktivitas fisik, postur tubuh yang salah, dan gangguan jam biologis. Penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit pernapasan kronis, dan diabetes adalah penyebab utama kematian akibat NCDs. Indeks massa tubuh (BMI) tinggi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan gangguan endokrin seperti diabetes tipe 2 dan sindrom ovarium polikistik dan kanker. Sindrom metabolik terkait obesitas (OMS) berperan penting dalam predisposisi kanker, dan diagnosis dini untuk mencegah risiko kanker di masa dewasa. Peningkatan OMS global melalui faktor epigenetik selain genetika, dengan faktor lingkungan dan gaya hidup seperti pola makan, stres sosioekonomi, dan paparan zat adiktif memengaruhi rekayasa genetik dan epigenetik. Mengatur gaya hidup dapat menjadi pencegahan untuk obesitas dan OMS di usia dini guna mencegah kematian akibat kanker atau non-kanker. (Ghosh et al., 2023)

2.1.8 Hubungan paparan Lingkungan dengan perubahan Gen

Paparan lingkungan dapat memicu perubahan epigenetik melalui aktivasi atau inhibisi faktor transkripsi, yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan dan adaptasi seluler. Radikal bebas dan inflamasi juga berperan dalam regulasi epigenetik, termasuk modifikasi histon dan ekspresi ncRNA. Respons terhadap paparan lingkungan dipengaruhi oleh faktor seperti jenis kelamin dan kondisi fisiologis yang menyebabkan regulasi epigenetik dengan derajat berbeda. Regulasi epigenetik mempengaruhi ekspresi gen melalui efek sinergik atau antagonistic. Model tiga dimensi-empat skala merupakan cara baru untuk mengidentifikasi biomarker dengan mempertimbangkan sinergi atau antagonisme antara modifikasi epigenetik, dan pentingnya memperhitungkan dampak lingkungan terhadap regulasi epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen. (Li et al., 2021)

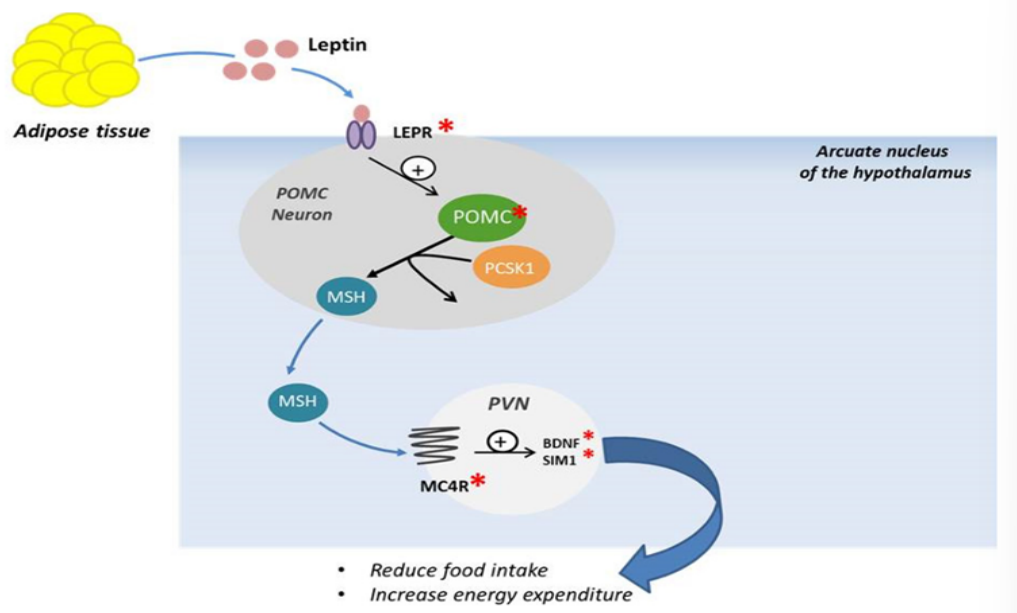


Gambar 4. Hubungan antara Paparan Lingkungan dan Ekspresi Gen (Li et al., 2021)

2.2 Gen Melanocortin Receptor (MC4R)

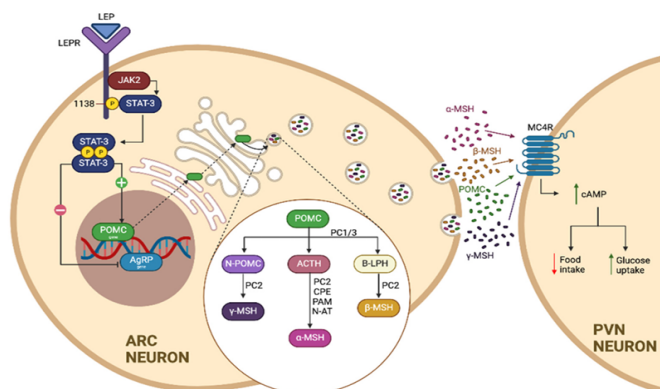
MC4R adalah reseptor tujuh transmembran yang digabungkan dengan protein G, diekspresikan dengan tinggi di hipotalamus dan memainkan peran mendasar dalam sistem pensinyalan leptin-melanokortin. Reseptor ini sebagian besar terletak di inti hipotalamus yang mengontrol asupan makanan melalui sinyal anoreksigenik dan oreksigenik; mutasi pada reseptor ini dapat memengaruhi perilaku makan. Jalur MC4R terkait erat dengan protein kunci di bagian hulu MC4R, seperti LEP, LEPR, POMC, dan PCSK1. Jalur pensinyalan diaktifkan oleh pengikatan LEP ke LEPR yang terletak di permukaan neuron POMC di nukleus arkuata hipotalamus. Neuropeptida yang berasal dari POMC dapat mengaktifkan MC4R untuk meningkatkan rasa kenyang, pengeluaran energi, dan penurunan berat badan. (Chiurazzi et al., 2020)

MC4R berperan dalam homeostasis energi, fungsi kardiovaskular, dan sistem reproduksi. Gen MC4R mengkodekan sekitar 332 asam amino dan diekspresikan dalam hipotalamus. MC4R adalah salah satu protein transmembran dengan tujuh subtype protein. Jalur melanokortin dikaitkan dengan pro-opiomelanokortin (POMC) dalam leptin aktivasi sehingga meningkatkan dan menurunkan nafsu makan. Mutasi yang ditemukan di MC4R secara langsung dibandingkan dengan kejadian obesitas. Mutasi yang terjadi mungkin disebabkan oleh munculnya cacat pada struktur MC4R, ekspresi pada permukaan membran sel, ikatan dengan ligan dan jalur sinyal. POMC akan mengaktifkan atau menonaktifkan MC4R sesuai dengan pengeluaran energi tubuh. MC4R akan berikatan dengan agonis α -MSH atau β -MSH dan antagonis AgRP. (Arieska & Meutia, 2023)



Gambar 5. Skema representasi aktivasi reseptor POMC neuron dan melanokortin-4

Aktivasi ini akan menginduksi sinyal hilir lebih lanjut dengan produksi faktor neurotropik turunan otak (BDNF) dan faktor transkripsi tunggal 1 (SIM 1), yang terlibat dalam mengurangi asupan makanan dan memodulasi pengeluaran energi. Mutasi MC4R, baik dalam bentuk dominan maupun resesif, merupakan penyebab paling umum dari obesitas monogenik yang diketahui sejauh ini. Kasus pertama mutasi MC4R diidentifikasi pada tahun 1998 pada pasien yang mengalami obesitas dan hiperfagia berat. Fenotipe obesitas dari pembawa mutasi heterozigot MC4R sangat bervariasi. Collet dkk., pada tahun 2017, menunjukkan bahwa setmelanotide, agonis MC4R yang kuat, dapat menyebabkan penurunan berat badan pada orang gemuk dengan defisiensi MC4R, meskipun mekanisme penurunan berat badan pada orang gemuk dengan defisiensi MC4R, meskipun mekanisme penurunan berat badan masih belum jelas. Selain itu, pasien dengan defisiensi POMC di bagian atas MC4R menunjukkan penurunan berat badan yang jauh lebih besar dengan setmelanotide dibandingkan pasien dengan defisiensi MC4R saja atau kontrol obesitas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan terapi yang efektif untuk mengatasi obesitas yang disebabkan oleh mutasi ini. Sebuah penelitian sebelumnya yang dilakukan pada pasien dengan cacat langka pada gen yang mengkode POMC, yang menunjukkan obesitas serta hiperfagia, hipopigmentasi, dan hipokortisolisme onset dini, menunjukkan bahwa pengobatan dengan setmelanotide menginduksi penurunan nafsu makan dan penurunan berat badan yang signifikan. Pada tahun 2018, lepsen et al. menilai efek pemberian agonis reseptor GLP-1 (GLP-1 RA), yang menginduksi penurunan berat badan dan penurunan nafsu makan pada pasien yang mengalami mutasi patogenik MC4R. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa efek liraglutide GLP-1 RA tidak tergantung pada jalur MC4R, menunjukkan bahwa ini dapat mewakili peluang terapeutik untuk pasien dengan berbagai bentuk obesitas monogenik, terutama bagi mereka yang memiliki mutasi MC4R. (Chiurazzi et al., 2020)



Gambar 6. Jalur leptin-melanokortin klasik

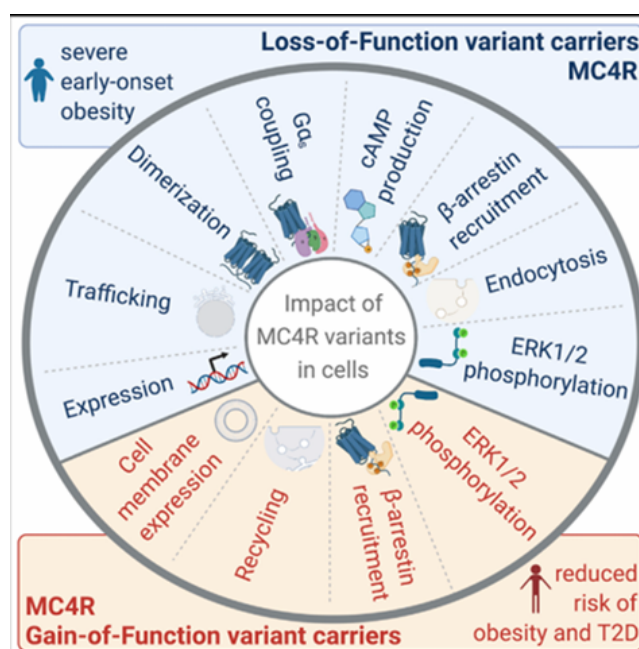
Leptin (LEP) adalah protein dengan fungsi seperti hormon yang diproduksi dan disekresikan oleh jaringan adiposa. Penelitian telah menunjukkan pentingnya leptin dalam mengendalikan homeostasis pengaturan energi; gangguannya dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam pengaturan asupan makanan, massa tubuh, respons imun, dan lipolisis. Keragaman aksi leptin disebabkan oleh efeknya pada sistem saraf pusat (SSP), yang terjadi dengan melintasi sawar darah-otak melalui mekanisme endositosis yang diperantarai oleh reseptor. Kontrol rasa kenyang diatur oleh jalur leptin dan melanokortin, di mana LEP yang disekresikan oleh adiposit berinteraksi dengan reseptor leptin (LEPR) yang ada di neuron nukleus arkuata hipotalamus. Mengaktifkan reseptor ini menyebabkan aktivasi berbagai faktor transkripsi yang memungkinkan transkripsi proopiomelanocortin (POMC), yang mengalami modifikasi pasca-translasi, terutama untuk proteolisis yang diatur oleh prohormone convertase 1 (PCSK1). Peptida yang dihasilkan dan hormon yang merangsang melanosit dikenali dan mengaktifkan reseptor melanokortin 4 (MC4R) hadir dalam neuron inti paraventricular, menginduksi sinyal rasa kenyang dan meningkatkan pemanfaatan energi. (Chiurazzi et al., 2020)

Gen reseptor melanokortin 4 (MC4R), yang terletak pada kromosom 18q21, mengkode reseptor berpasangan protein G yang berikatan dengan hormon perangsang melanosit. Gen ini berperan dalam metabolisme asam lemak di hati (mendorong lipolisis) dan menurunkan sekresi insulin di pankreas. MC4R diekspresikan di hipotalamus sebagai respons terhadap jalur pensinyalan leptin. Dipercaya bahwa MC4R menginduksi lipolisis secara langsung pada adiposit kelinci dan pada tingkat minimum pada adiposit subkutan manusia yang mengalami obesitas, yang dimediasi oleh respons intraseluler terhadap sinyal neuron. Sinyal asosiasi diidentifikasi antara varian eksonik MC4R dan tingkat obesitas yang berbeda. Mutasi langka pada gen MC4R, di mana adipositas merupakan bentuk kelainan keturunan monogenik, telah terdeteksi. Beberapa penelitian populasi telah menghasilkan bukti serupa yang menunjukkan hubungan MC4R rs2229616 Val103Ile dengan perlindungan terhadap obesitas dan meningkatkan aktivitas lipolisis MC4R dan akhirnya mengurangi berat badan. Sebaliknya, wilayah non-kode yang terletak di 3' dari MC4R mungkin memiliki varian yang terkait dengan risiko obesitas, menurut analisis GWAS dari populasi Eropa. (Bakhashab et al., 2020)

Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal untuk mengaktifkan MC4R dapat terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler. Pada intraseluler, MC4R berikatan dengan protein G. Protein G atau dikenal dengan G protein-coupled receptors (GPCRs) memiliki turunan senyawa salah satunya dikenal dengan MC4R dilengkapi tujuh protein transmembran pada lingkaran intraseluler dan ekstraseluler. Adapun 7 sub tipe protein transmembran adalah TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6, dan TM7. Di ekstraseluler terdapat N terminus dan di intraseluler C terminus. Protein G melepaskan diri dari protein heterodimer $\beta\gamma$, mentransduksi aktivasi dari adenylate cyclase dilanjutkan dengan aktivasi dari cAMP-dependent pathway dalam sel. Proses aktivasi transduksi sinyal MC4R terjadi akibat perbedaan voltase kanal kalsium (CaV) melalui G_s dan G_i/o pathway. Kalsium

(Ca²⁺) berperan sebagai kofaktor untuk ligan MC4R. Elusidasi berbentuk kristal MC4R dengan SHU9119 merupakan bentuk poten agonis peptida, ini berperan penting untuk regulasi sinyal downstream. Ligan agonis dan Ca²⁺ mengaktifkan MC4R untuk menutup kanal potasium dalam mempertahankan kadar potasium intrasel. Namun, ternyata MC4R juga mampu berikatan dengan protein G yang lain seperti protein G_i. Ikatan ini menyebabkan aktif phospholipase C (PLC) dan menghambat protein kinase. Pada ekstraseluler transduksi sinyal aktif melalui extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), c-Jun N-terminal kinase (JNK), 5' AMP-activated protein kinase (AMPK) dan protein kinase B (PKB or AKT) (16). MC4R memiliki 4 jenis melanokortin endogen, yaitu β -MSH, α -MSH, ACTH, dan γ MSH. Pembagian jenis tersebut berdasarkan tingkat afinitasnya. Keempat produk endogen tersebut merupakan hasil translasi pro-opiomelanocortin (POMC). POMC tersusun dari 267 asam amino. Neuron POMC mensekresikan MSH yang distimulasi oleh ikatan antara hormon leptin dengan reseptor leptin. Hormon leptin disekresikan dari jaringan adiposa. Jalur sinyal ini dikenal dengan leptin-melanocortin pathway yang dibantu oleh Rhodopsin-like Class A GPCR yang merupakan turunan dari reseptor melanocortin 4. Selanjutnya MSH akan berikatan dengan reseptor melanocortin 4 untuk aktivasi atau inaktivasi. Aktivasi dari MC4R dengan produk POMC akan meningkatkan nafsu makan. Namun sebaliknya, inaktivasi MC4R akan menurunkan nafsu makan. Pengaktifan MC4R bergantung pada agonis α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) atau β -MSH yang disebut dengan efek anorexigenik dan begitu pula inaktivasi MC4R bergantung pada antagonis agouti-related peptide (AgRP) yang tersusun dari 132 asam amino yang disebut dengan efek orexigenik. Gangguan kesalahan pada proses jalur transduksi dapat disebabkan karena mutasi. Penelitian kohort menyatakan sekitar 150 lebih mutasi yang terjadi pada gen MC4R. Diantaranya 122 missense, 2 delesi, 7 nonsense dan sisanya frameshift mutation. Mutasi yang terjadi berakibat peningkatan resiko terjadinya obesitas. Selain mutasi pada gen MC4R, mutasi juga dapat terjadi pada reseptor protein G yang menyebabkan defek saat berikatan dengan gen MC4R. Banyak mutasi yang terjadi pada MC4R berbentuk heterozigot dengan karakteristik BMI yang tinggi, hiperfagia, pertumbuhan linear, peningkatan densitas mineral tulang dan hiperinsulinemia. Para ahli meyakini banyak kemungkinan yang menyebabkan mutasi dari fungsi MC4R. Salah satunya retensi pada intrasel yang mempengaruhi reseptor pada membran plasma sehingga jumlah reseptor berkurang. Ini berakibat gangguan regulasi downstream signalling yang bermanifestasi muncul penyakit. Missfold/protein ubiquitin juga terjadi karena proses retensi intrasel ini. (Saiful & Meutia, 2023)



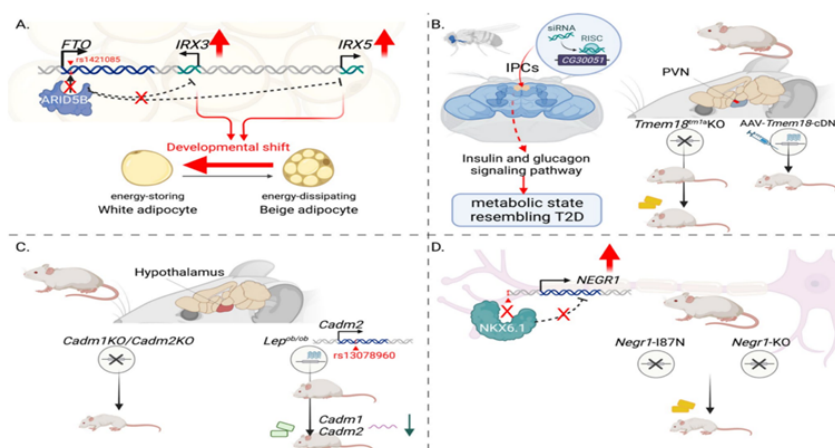
Gambar 7. Dampak varian MC4R dalam sel

Variasi kuantitatif dalam pensinyalan MC4R memainkan peran penting dalam homeostasis energi, karena hilangnya satu alel MC4R cukup untuk menyebabkan obesitas parah pada hewan pengerat dan manusia. Selain itu, mutasi heterozigot pada MC4R yang mengganggu produksi cAMP merupakan bentuk

obesitas monogenik yang paling umum. Namun, hingga 5% mutasi MC4R yang ditemukan pada kelompok obesitas tidak mengurangi produksi. (Brouwers et al., 2021)

Jalur sinyal leptin-melanokortin

Gen yang mengatur Jalur sinyal leptin-melanokortin, yang penting dalam pengaturan keseimbangan energi dan nafsu makan seperti MC4R, yang mutasinya dapat menyebabkan obesitas parah. (Horwitz & Birk, 2023)



Gambar 8. Strategi Fungsional locus Obesitas Melalui GWAS

1. Obesitas monogenik

Jenis obesitas yang berasal dari mutasi genetik yang mengikuti pola pewarisan Mendel. Kondisi ini ditandai oleh kelebihan lemak tubuh (adiposity) dan sering disertai gangguan endokrin serta kebiasaan makan berlebih. Penelitian awal menggunakan tikus transgenik yang menunjukkan obesitas spontan dan hiperfagia membantu mengidentifikasi gen penyebab obesitas, seperti gen encoding leptin (*ob*) yang mengkode leptin dan encoding the leptin reseptor (gen *db*) yang mengkode reseptor leptin. Selain itu, beberapa gen manusia yang terlibat dalam jalur leptin-melanokortin, yang mengontrol nafsu makan, juga telah diidentifikasi. Seperti defisiensi leptin bawaan yang diwariskan secara resesif pertama kali terdeteksi pada dua sepupu asal Pakistan dengan mutasi pada gen *LEP*, yang menyebabkan kenaikan berat badan cepat, obesitas dini, dan hiperfagia. Pengobatan dengan leptin rekombinan dapat memperbaiki kondisi ini. Mutasi pada gen lain seperti reseptor leptin (*LEPR*), *POMC*, *MC4R*, *ADCY3*, *SIM1*, *NTRK2*, dan *BDNF* juga berperan dalam obesitas monogenik dengan berbagai gejala terkait, termasuk gangguan metabolik dan perkembangan. (Trang & Grant, 2023)

2. Obesitas Sindromik

Obesitas sindromik adalah obesitas yang disertai dengan berbagai komorbiditas seperti Dismorfisme kraniofasial, disabilitas neurodevelopmental dan malformasi kongenital dan di sebabkan oleh 2 kelompok:

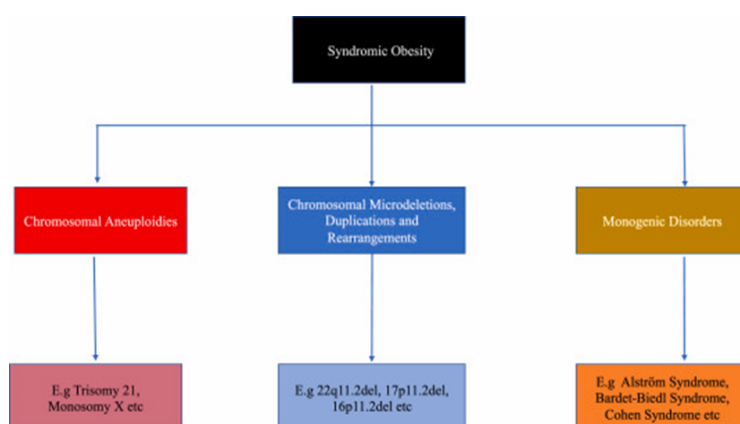
a. Gangguan kromosom

Obesitas sindromik seringkali dikaitkan dengan aneuploidi kromosom seperti trisomi 21 dan monosomi X. Trisomi 21, atau Down Syndrome sebagai penyebab utama obesitas sindromik dengan insidensi 1 per 700 kelahiran serta berbagai risiko disabilitas neurodevelopmental dan cacat bawaan (Antonarakis et al., 2004; Parker et al., 2010; Antonarakis et al., 2020). Murray dan Ryan-Krause, 2010; Basil et al., 2016; Amr, 2018) membahas tentang Penurunan metabolisme basal terkait Down Syndrome meningkatkan kecenderungan obesitas. Monosomi X, dikenal sebagai Sindrom Turner, terjadi pada 1 per 2000 kelahiran perempuan dan

melibatkan fenotip seperti perawakan pendek dan risiko obesitas, akibat peristiwa non disjungsi (Cui et al., 2018; Sun et al., 2019; Bakalov et al., 2004).

b. Gangguan monogenik

Kemajuan dalam teknologi sekuensing generasi dapat mengidentifikasi penyebab monogenik baru dari obesitas sindromik (Al Tuwaijri dan Alfadhel, 2019). Fragile X syndrome (FXS) adalah penyebab monogenik paling umum dari keterlambatan perkembangan dan gangguan spektrum autisme (Kaufmann et al., 2017). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome (BFLS) adalah gangguan terkait X yang juga melibatkan obesitas dan gangguan kognitif (Borjeson et al., 1962). Penelitian Sarathi dan Wadhwa, 2021 dan (Bosch et al., 2021; Izumi et al., 2015) menemukan bahwa inaktivasi GNAS merupakan penyebab monogenik yang signifikan dengan manifestasi fenotip Albright Hereditary Osteodystrophy yang mencakup obesitas umum dan disabilitas neurodevelopmental. Kemajuan teknologi berkelanjutan terus memperkenalkan penyebab baru, seperti Blakemore-Duramaz Vasileiou (BDV) syndrome dan CHOPS syndrome. (Horwitz & Birk, 2023)



Gambar 9. Syndromic Obesity

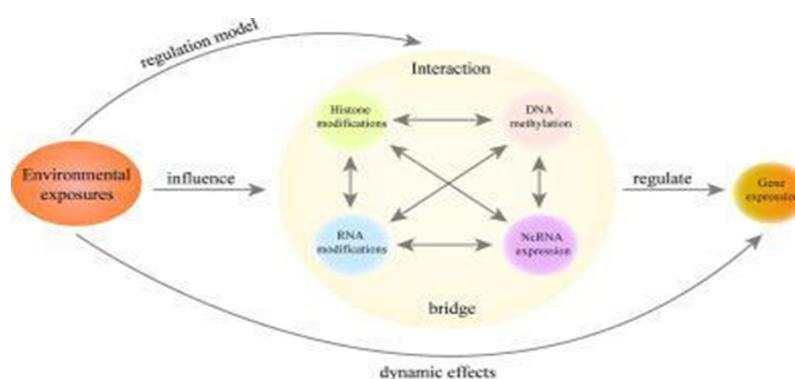
Analisis interaksi ini juga memeriksa SNP fungsional rs2229616 di MC4R, yang berkontribusi pada kontrol nafsu makan hormonal dalam menanggapi jumlah jaringan adiposa. MC4R memiliki beberapa lokus kerentanan untuk obesitas. SNP fungsional yang diketahui di MC4R semuanya jarang ditemukan, sebagian besar ditemukan dalam penelitian obesitas dan sebagian besar terkait dengan peningkatan BMI. Akan tetapi, varian missense V103I (rs2229616) relatif sering ditemukan dan dipelajari dengan baik dalam sampel berbasis populasi. Pembawa alel minor (B3% Kaukasia) memiliki BMI yang lebih rendah, risiko obesitas dan sindrom metabolik yang lebih rendah dan secara menguntungkan mengubah kadar trigliserida dan kolesterol HDL. Bersamaan dengan itu, studi fungsional menunjukkan bahwa V103I mengubah respons reseptor MC4R terhadap endogennya protein terkait agouti antagonis. (Malzahn et al., 2014)

Pada MC4R, alel mutan dari varian rs2229616 sebelumnya terbukti memiliki efek penurunan BMI. Sebelumnya, ada suatu penelitian telah menyaring gen MC4R dan LEP pada kelompok studi yang agak kecil dari pasien dengan Anoreksia Nervosa (AN). Dalam penelitian ini, diperluas temuan sebelumnya dengan mengurutkan Sanger dari daerah pengkodean LEP dan MC4R pada kelompok penelitian yang lebih besar yang terdiri dari 462 wanita yang sakit parah atau sembuh dengan AN dan 445 kontrol yang sehat dan ramping. (Rajcsanyi et al., 2024)

2.3 Epigenetik dan Regulasi Epigenetik

1. Regulasi Epigenetik dengan Lingkungan

Obesitas adalah akumulasi yang tidak normal atau berlebihan dari massa lemak. Hal ini juga dapat menyebabkan perkembangan banyak komorbiditas terkait, seperti kelainan lipid darah, tekanan darah tinggi, resistensi insulin, diabetes tipe 2 (T2D), sindrom metabolik (MetS), penyakit kardiovaskular, steatosis hati, dan lain-lain. Obesitas adalah penyakit genetik yang kompleks yang disebabkan oleh interaksi antara predisposisi genetik, epigenetik, metagenomik, dan risiko lingkungan faktor lingkungan. Epigenetik adalah subdisiplin genetika yang mempelajari perubahan yang dapat diwariskan dalam ekspresi gen tanpa adanya perubahan urutan nukleotida gen. Epigenetik adalah disiplin ilmu yang menghubungkan faktor lingkungan dengan pola perubahan genetik, seperti antara perubahan yang cepat dalam kebiasaan makan dan fenotipe obesitas yang diamati. Metilasi DNA (DNAm), sebagai bagian penting dari epigenetik, mungkin merupakan mekanisme yang menghubungkan obesitas dan manifestasi klinis. Gaya hidup, pola makan, mikrobiota usus, dan faktor lingkungan lainnya, dapat mempengaruhi pemrograman epigenetik melalui berbagai periode kehidupan, terutama gamet orang tua, janin, dan perkembangan awal pascakelahiran. Epigenetik biasanya diklasifikasikan menurut tingkat ketergantungan gen pada perubahan genetik. Ada 3 kelas variasi epigenetik (1) Varian epigenetik obligat mencerminkan ketergantungan penuh pada variasi genetik dan ada korespondensi satu-ke-satu yang ketat antara epigenotipe dan cis- atau variasi genetik yang bekerja secara trans (misalnya, penyisipan transposon). Epigenotipe lokus sangat ditentukan oleh genotipe, dan juga merupakan fenotipe wajib dari genotipe alternatif; (2) Varian epigenetik fasilitatif mencerminkan semi-independensi pada perubahan materi genetik (misalnya, penyisipan retrotransposon), genotipe mengarahkan atau mempotensiasi epigenotipe secara probabilistik tetapi tidak cara yang sangat deterministik; dan (3) Varian epigenetik murni tidak memiliki perubahan genetik, dihasilkan oleh peristiwa stokastik peristiwa yang sebagian besar tidak tergantung pada variasi genetik, peristiwa stokastik menghasilkan epiallel alternatif pada beberapa frekuensi yang terbatas terlepas dari genotipe. Perubahan epigenetik pada obesitas, termasuk DNA metilasi dalam spesimen biologis yang berbeda seperti sampel darah (bayi baru lahir, anak-anak, remaja, pemuda, wanita, pria, kembar, ras, dan meta-analisis), jaringan adiposa, sel otot rangka, plasenta, dan air liur; histone modifikasi; regulasi yang dimediasi miRNA; pengaruhnya lingkungan intrauterin dan perkembangan awal lingkungan; serta efek dari endokrin yang mengganggu bahan kimia. Identifikasi terkait obesitas Perubahan DNAm pada populasi yang berbeda dapat membantu menghubungkan obesitas dengan gejala klinis yang terkait di awal penyakit, mengeksplorasi mekanisme potensial, dan dapat memberikan target baru untuk pencegahan dini obesitas.



Gambar 10. Regulasi Epigenetik terhadap lingkungan

Terdapat tiga regulator epigenetik yang mempengaruhi paparan lingkungan utama :

1. Metilasi DNA

Metilasi DNA adalah fitur epigenetik yang berkontribusi terhadap patogenesis obesitas. Proses ini melibatkan penambahan metil kelompok ke residu sitosin dalam DNA, khususnya di CpG. Modifikasi kimiawi ini dapat mencegah transkripsi faktor yang berinteraksi dengan DNA, sehingga mengganggu gen transkripsi.

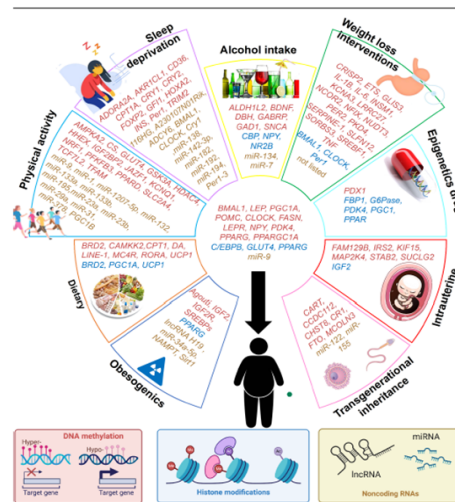
Penelitian telah menemukan hasil yang beragam untuk hipometilasi DNA global pada obesitas, tetapi temuan yang lebih konsisten untuk metilasi gen kandidat tertentu. Sebagai contoh, hubungan negatif telah ditemukan antara berat badan pada orang dewasa dengan obesitas dan BMI pada subjek dengan obesitas dan metilasi pada promotor LEP dan gen adiponektin. Hubungan positif ditemukan untuk metilasi status anggota jalur pensinyalan insulin, termasuk INS, IRS1 dan PIK3R1, dengan obesitas dan penyakit metabolik. Peningkatan POMC dan metilasi NPY yang lebih rendah telah dilaporkan pada subjek yang mengalami resistensi terhadap penurunan berat badan. TNF, IL6 dan TFAM menunjukkan perubahan metilasi DNA pada subjek yang mengalami obesitas. Secara kolektif, perbedaan metilasi DNA diamati pada obesitas dan mungkin menawarkan jalan baru untuk pendekatan diagnostik dan intervensi terapeutik. Ketidakseimbangan dalam aktivitas enzim yang bertanggung jawab untuk metilasi dan demetilasi, seperti DNA Methyltransferases (DNMTs) dan Tet methylcytosine dioxygenases (TET) dapat menyebabkan perubahan ini. Akan tetapi, diperlukan lebih banyak penelitian untuk sepenuhnya memahami mekanisme di balik perubahan tersebut.

2. Modifikasi Histon

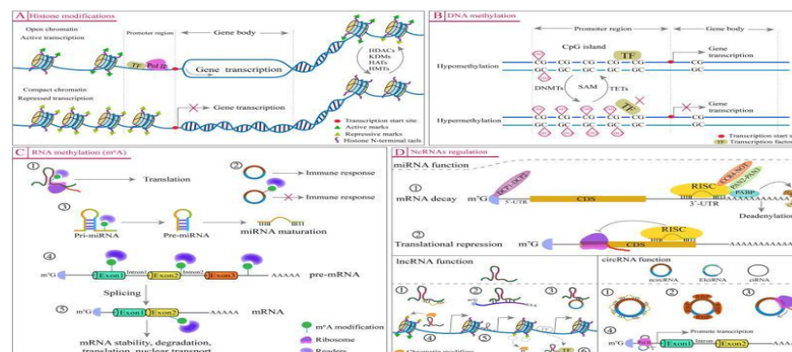
Histon membantu memadatkan DNA ke dalam kromatin. Perubahan Histone dengan mekanisme seperti metilasi dan asetilasi dapat memengaruhi bagaimana DNA menjadi padat dan selanjutnya mempengaruhi ekspresi gen. Enzim yang memodifikasi histon termasuk histone methyltransferases, histone demethylases, histone deacetylases (HDAC) dan histone acetyltransferases. Perubahan tingkat enzim ini telah terkait dengan obesitas, dan enzim tertentu, seperti HDAC dan Jhdm2a, telah terbukti mempercepat perkembangan obesitas dalam studi klinis. Modifikasi histone telah terbukti mengatur gen ekspresi yang terkait dengan adipogenesis, termasuk C/EBPB, C/EBPA, Pref-1, aP2 dan PPARG, kontrol nafsu makan, termasuk NPY dan POMC. Perubahan asetilasi histon yang disebabkan oleh diet tinggi lemak telah dikaitkan dengan obesitas.

3. RNA non-coding

RNA non-coding tidak mengkode protein tetapi dapat memiliki dampak penting pada ekspresi gen. MikroRNA (miRNA) dan long non-coding RNA (lncRNA) keduanya telah terlibat dalam patogenesis obesitas. Beberapa miRNA yang terlibat dalam adipogenesis telah terbukti diekspresikan baik pada subjek dan tikus dengan obesitas yang menjalani diet tinggi lemak. Selain itu, miRNA spesifik telah dilaporkan diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi pada jaringan lemak visceral yang berasal dari subjek dengan obesitas. miR21 dan miR221 telah dilaporkan memiliki ekspresi yang lebih tinggi pada adiposa putih subjek dengan obesitas, sementara peningkatan regulasi miR221 telah diamati pada tikus yang mengalami obesitas yang diinduksi oleh diet. Membungkam miRNA ini dapat menyebabkan penurunan adipogenesis, akumulasi trigliserida, dan perubahan pada BMI. Beberapa miRNA kini telah ditemukan yang menunjukkan perbedaan ekspresi pada subjek dengan obesitas, termasuk yang beroperasi dalam adipogenesis, pensinyalan insulin dan hipoksia. Beberapa lncRNA, termasuk GYG2P1, lncRNAp21015 dan lncRNA-p5549, telah mengurangi tingkat ekspresi pada obesitas. RP11-20G13.3, lnc-dPrm16 dan MIST adalah beberapa di antara lncRNA yang memengaruhi metrik adipogenesis. Dengan demikian, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa lncRNA memiliki peran spesifik dalam memberikan risiko obesitas.



Gambar 11. Gen yang dipengaruhi oleh lingkungan melalui mekanisme epigenetik. Gen dikode dengan warna oleh mekanisme. Gen pada tiap bagian spesifik untuk satu sama lain, dan gen yang berada di tengah memiliki kesamaan dengan antara minimal 2 faktor

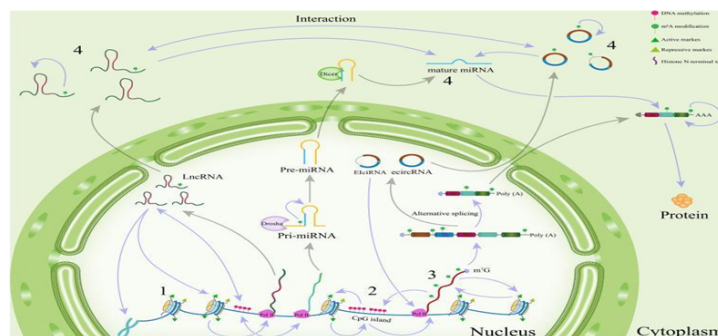


Gambar 12. Respon Regulasi epigenetik ekspresi gen terhadap paparan lingkungan

2. Pewarisan Kerentanan Epigenetik Terhadap Obesitas

Sebuah studi kohort kelahiran di Belanda melaporkan adanya hubungan antara nutrisi orang tua sebelum pembuahan dan pola epigenetik yang diwariskan. Hal ini dapat berpotensi Hal ini dapat diperburuk oleh perkawinan asortatif, yang dapat meningkatkan kecenderungan obesitas pada keturunannya. Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa obesitas dapat memengaruhi modifikasi DNA, histones dan ncRNA pada sperma dan oosit. Efek negatif dari obesitas pada oosit telah dipelajari terutama pada organisme model untuk obesitas, di mana terjadi perubahan modifikasi histon dan metilasi DNA dalam pengaturan ini diamati.

Penelitian terus berkembang tentang bagaimana epigenetik dapat diturunkan melalui sperma pria dan mempengaruhi generasi berikutnya. Penelitian telah menunjukkan diet tinggi lemak, rendah protein, dan bariatric dapat menyebabkan perubahan dalam ekspresi jenis tertentu pola metilasi RNA dan DNA dalam sperma, yang menyebabkan resistensi insulin dan perubahan berat badan pada keturunannya.



Gambar 13. Interaksi Regulasi Epigenetik dalam Ekspresi Gen

3. Modifikasi Epigenetik dan Sindrom Metabolik (OMS) pada Obesitas

Epigenetik berperan penting sebagai modifikasi histon, metilasi DNA, dan RNA non-coding berkontribusi pada komplikasi yang diinduksi obesitas. Metilasi DNA lebih banyak ditemukan pada individu obesitas dibandingkan yang kurus. Methylation terlibat dalam perubahan ekspresi gen terkait metabolisme lipid, seperti ABCG1 dan CPT1A. Modifikasi epigenetik ini juga dapat digunakan sebagai biomarker respons penurunan berat badan. Penelitian juga menunjukkan bahwa miRNA mempengaruhi homeostasis energi dan metabolik, dan perubahan ekspresi terkait dengan adipositas visceral. Modifikasi pasca-translasi protein, seperti ubiquitination, memiliki peran penting dalam reprogramming metabolik dan respons imun pada obesitas.

2.4 Ekspresi Gen

Obesitas dianggap sebagai masalah kesehatan global, yang mempengaruhi sebagian besar dari populasi dan menjadi salah satu penyebab utama penurunan kualitas hidup, morbiditas dan mortalitas. Beberapa penelitian telah mengusulkan bahwa mekanisme sentral yang mendasari obesitas dan komorbiditas terkait berasal dari keadaan peradangan kronis tingkat rendah bersama dengan disregulasi dalam mekanisme umpan balik peradangan-stres, terutama karena peningkatan produksi pro-inflamasi penanda seperti leptin, interleukin-6 (IL-6), nekrosis tumor faktor - α (TNF- α), protein C-reaktif (CRP) dan monosit protein kemotaktik - 1 (MCP1) dalam jaringan adiposa, bersama dengan infiltrasi fenotipe makrofag M1 dalam hal ini jaringan yang terkait dengan obesitas.

Selain itu, telah diusulkan bahwa disfungsi adiposit terlibat dalam produksi stres oksidatif melalui generasi spesies oksigen reaktif, yang melibatkan peradangan lebih lanjut dan kerusakan jaringan. Selain itu, ada konsensus bahwa respon imun defensif yang tepat membutuhkan tingkat oksidasi dan peradangan yang rendah saling berhubungan dengan banyak loop umpan balik. Namun, kerusakan sel terlihat muncul ketika tingkat ini meningkat (seperti dalam kasus obesitas) dan sel-sel kekebalan bawaan, seperti makrofag, menunjukkan produksi oksidatif yang terlalu aktif dan senyawa inflamasi yang terjadi terutama di tidak adanya rangsangan antigenik dan tidak dapat dinetralkan oleh pertahanan antioksidan maupun anti-inflamasi, sehingga mengarah keadaan kronis stres oksidatif dan inflamasi.

Teknologi mikroarray memungkinkan pemantauan hampir semua gen yang diekspresikan dalam berbagai kondisi. Pola ekspresi gen sebagai respons terhadap obesitas dan diabetes telah menghasilkan wawasan penting tentang patogenesis diabetes dan hubungannya dengan obesitas. Pada otot, studi mikroarray telah memotivasi penelitian tentang fungsi mitokondria. Pada jaringan adiposa, petunjuk telah menunjukkan pentingnya peradangan pada obesitas. Hormon turunan adiposit baru yang terlibat dalam resistensi insulin telah ditemukan; contoh penting adalah protein pengikat retinol 4. Di hati, gen yang responsif terhadap pengatur utama metabolisme lipid telah diidentifikasi. Pada sel β , gen yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel, proliferasi sel, dan sekresi insulin telah diidentifikasi. Berbagai studi telah memperluas pemahaman mengenai mekanisme yang mendasari patogenesis diabetes yang disebabkan oleh obesitas. Ketika dikombinasikan dengan informasi genetik, data mikroarray dapat digunakan untuk membangun model jaringan kausal yang menghubungkan ekspresi gen dengan penyakit. Banyak penemuan spektakuler telah dilakukan melalui eksperimen mikroarray. Dalam banyak kasus, penemuan tersebut tidak diantisipasi sebagai bagian dari hipotesis apriori. Banyak penemuan spektakuler telah dilakukan melalui eksperimen mikroarray. Banyak gen yang ekspresinya dinilai dalam eksperimen mikroarray tidak diberi

anotasi, konteks di mana ekspresi diferensial (DE) dideteksi dapat membantu menentukan fungsi biologisnya. Mereka menguji hipotesis bahwa urutan gen dengan cara ini akan bertepatan dengan kategori gen tertentu; yaitu, akan ada pengayaan gen DE menurut fungsinya, metode yang disebut analisis pengayaan set gen (GSEA) yang meningkatkan kekuatan statistik mereka untuk mendeteksi ekspresi diferensial sekitar 100 kali lipat dan juga memungkinkan mereka untuk menempatkan gen DE ke dalam konteks yang lebih luas. Penerapan metode GSEA mengidentifikasi hanya satu jalur yang diperkaya; gen yang produknya berperan dalam fosforilasi oksidatif mengalami penurunan regulasi yang sederhana, tetapi temuan utamanya adalah bahwa ekspresi gen-gen ini terkoregulasi secara bersamaan. Ekspresi yang terkoregulasi ini berkorelasi dengan penurunan ekspresi koaktivator transkripsional yang terlibat dalam biogenesis mitokondria, reseptor pengaktif proliferasi peroksisom γ -1 α (PGC1 α) yang sederhana (~20%). Analisis microarray memberikan kumpulan data yang besar yang darinya seseorang dapat mengidentifikasi gen atau set gen yang ekspresinya bervariasi atau berubah-ubah pada serangkaian kondisi tertentu. Sebagai contoh, sebagai dijelaskan di atas, gen yang mengendalikan lipogenesis, *Srebf-1c*, dan targetnya diregulasi dalam hati hewan yang mengalami obesitas. Ekspresi gen-gen ini diregulasi secara terkoordinasi, dan hal ini dapat dengan mudah dilihat dalam percobaan microarray. Tetapi percobaan microarray oleh itu sendiri tidak memungkinkan seseorang untuk menyimpulkan garis kausalitas yang dimulai dengan *Srebf-1c* dan mengarah ke gen yang mengkode enzim lipogenik. Data microarray hanya memberikan informasi korelasi yang memiliki beberapa interpretasi potensial

Metode ini melibatkan pemetaan lokus yang mengontrol ekspresi gen dan kemudian menggunakan lokus-lokus ini sebagai titik jangkar untuk mengembangkan model kausal.

Genomik Genetik : Ekspresi Lokus Sifat Kuantitatif

Ketika digunakan dalam konteks persilangan dalam organisme model atau pemetaan asosiasi dalam populasi outbred, lokus genom dapat dipetakan yang mengatur kelimpahan molekul mRNA tertentu. Ketika genotipe pada lokus tertentu (biasanya SNP) berkorelasi dengan tingkat kelimpahan mRNA, lokus tersebut disebut sebagai ekspresi kuantitatif lokus sifat (eQTL). Cakupan yang disediakan oleh microarray seluruh genom, yang mewakili semua gen yang diketahui, berarti bahwa ribuan eQTL dapat diidentifikasi dalam studi ini, yang telah disebut sebagai genomik genetik.

Pengembangan alat statistik yang diperlukan untuk menganalisis set data yang banyak ini telah menjadi subjek penelitian intensif oleh beberapa kelompok. Lebih jauh lagi, mengintegrasikan analisis eQTL dengan studi QTL terkait penyakit yang lebih tradisional (cQTL) (misalnya, lokus yang mengatur berat badan) telah mengarah pada pengembangan jaringan regulasi gen-gen kausal sebagai bagian dari pendekatan biologi sistem untuk lebih memahami keadaan penyakit yang kompleks. Ada dua kelas eQTL: cis dan trans. Cis-eQTL terjadi ketika posisi genomik gen yang terkait dengan mRNA tertentu bertepatan dengan eQTL-nya (Gambar 5). Secara konseptual, cis-eQTL menyiratkan variasi genetik di atau dekat situs awal transkripsi, di mana variasi tersebut mengakibatkan perubahan dalam ekspresi gen. Berbeda dengan eQTL pemetaan cis, trans-eQTL menunjukkan keterkaitan dengan daerah genomik yang jauh dari gen terkaitnya. Contoh sederhananya adalah variasi pada gen yang mengkode faktor transkripsi, yang menyebabkan variasi dalam kelimpahan mRNA gen targetnya. Ciri kelimpahan mRNA dari target akan memetakan ke lokasi gen yang mengkode faktor transkripsi.

Premis utama yang memungkinkan jaringan kausal terarah dibangun dari set data ekspresi yang digerakkan oleh QTL adalah bahwa variasi dalam DNA adalah asal, atau titik awal, dari hubungan kausatif.

DNA → mRNA → sifat klinis (kausal)

Premis ini berasal dari gagasan bahwa variasi DNA dapat menyebabkan perubahan dalam ekspresi gen, tetapi tidak sebaliknya. Hubungan satu arah antara variasi DNA dan perubahan dalam ekspresi gen ini sangat menyederhanakan kemungkinan kombinasi yang menghubungkan lokus genomik, eQTL, dan cQTL. Dalam bentuk yang disederhanakan, tiga dari banyak model yang mungkin yang menghubungkan komponen jaringan ini adalah :

- a. Lokus → eQTL → sifat klinis (kausal)
- b. Lokus → sifat klinis → eQTL (reaktif)
- c. eQTL ← lokus → sifat klinis (independen)

Dalam semua model, lokus adalah titik jangkar model kausal secara searah. Lebih jauh, jika kita berasumsi bahwa lokus secara langsung memengaruhi eQTL, dapat disimpulkan bahwa sifatnya adalah pemetaan

cis. cQTL yang diilustrasikan dalam model kausal (a) akan memiliki QTL yang tumpang tindih dengan eQTL yang berada tepat di hulu. Dengan asumsi bahwa cis-eQTL yang digambarkan dalam model kausal ini mengendalikan cQTL yang berada di hilir (model a di atas), kita akan mengharapkan ekspresi dan sifat klinis yang terkait dengan setiap QTL berkorelasi (positif atau negatif). Gen penyebab penyakit baru telah diidentifikasi dalam berbagai sistem dengan menggunakan pendekatan integratif ini. Kemampuan untuk menginterogasi seluruh transkriptom secara tidak bias, melalui teknologi mikroarray, telah memberikan dampak yang mendalam di hampir setiap bidang biologi. Tinjauan ini menyoroti contoh-contoh di mana pola ekspresi yang jelas muncul yang menunjuk ke jalur regulasi atau di mana perubahan dalam ekspresi menunjuk ke peran penting gen baru dalam patogenesis diabetes. Teknologi memungkinkan perkembangan dramatis ini. Sekarang, teknologi baru dalam spektrometri massa memungkinkan perkembangan dramatis serupa dalam proteomik dan metabolomik. Kemampuan untuk mengukur kelimpahan protein secara akurat dan menilai modifikasi pascatranslasi (misalnya, fosforilasi, asetilasi, metilasi, ubiquitinasi, glikosilasi, prenilasi, dan asilasi lemak) menjanjikan untuk mengungkap mekanisme regulasi baru yang penting dan hubungannya dengan fungsi sel dan penyakit. Studi metabolomik kemungkinan akan mengidentifikasi metabolit baru. Studi metabolomik yang ditargetkan mulai menunjukkan pola metabolit yang jelas terkait dengan penyakit metabolik dan kanker. Studi-studi ini juga dapat menghasilkan biomarker yang andal untuk merancang dan memantau perawatan penyakit. Terakhir, integrasi berbagai sumber data bervolume tinggi ini dapat menghasilkan hipotesis yang dapat diuji yang menghubungkan metabolit, protein, dan/atau tingkat transkrip.