

DRUG REPURPOSING UNTUK RHEUMATOID ARTHRITIS MELALUI PEMANFAATAN DATA VARIASI GENETIK

DRUG REPURPOSING FOR RHEUMATOID ARTHRITIS THROUGH THE UTILIZATION OF GENETIC VARIATION DATA

**Nining Medi Sushanti¹, Wirawan Adikusuma², Anisa Nova Puspitaningrum¹,
Arief Rahman Afief^{1,3}, Lalu Muhammad Irham^{1,4*}**

¹Faculty of Pharmacy, University of Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia,

²Departement of Pharmacy, University of Muhammadiyah Mataram, Indonesia

³Faculty of Pharmacy, University of the Imam Bonjol Education Foundation, Majalengka, Indonesia

⁴Pusat riset bahan baku obat dan obat tradisional, BRIN, Cibinong Science Center (CSC), Indonesia

*Email Corresponding: лару.irham@pharm.uad.ac.id

Submitted: 15 January 2023

Revised: 8 April 2023

Accepted: 4 May 2023

ABSTRAK

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun progresif dengan inflamasi kronik yang menyerang sistem muskuloskeletal yang menyebabkan pembengkakan, nyeri sendi dan destruksi jaringan sinovial disertai gangguan pada sistem motorik. Faktor genetik berperan sangat penting dalam patogenesis RA. Pada saat ini pengobatan RA masih sangat terbatas sehingga perlunya upaya untuk menemukan obat baru. Memanfaatkan obat lama untuk indikasi baru atau *drug repurposing* dapat menjadi salah satu solusi terbaik pengobatan RA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi genetik yang berisiko terhadap RA dan memperoleh kandidat obat baru yang berpotensi terhadap RA dengan memanfaatkan database genomik dan analisis bioinformatika. *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) terkait RA diperoleh dari database GWAS *catalog* dengan $p\text{-value} < 10^{-8}$ kemudian dikembangkan menggunakan HaploReg v4.1. dengan signifikansi $r^2 \geq 0.8$ untuk populasi Asia. Gen yang paling berpengaruh terhadap RA diprioritaskan berdasarkan anotasi fungsional. Kandidat gen yang berisiko terhadap patogenesis RA masing-masing diberikan skor 1. Gen yang memiliki skor ≥ 2 dikategorikan sebagai gen yang paling berisiko terhadap patogenesis RA. Semua gen yang berpotensi untuk RA dipetakan ke DrugBank. Dari hasil pencarian di DrugBank didapatkan 24 gen yang mengikat 60 obat. Diantara obat tersebut tiga obat yang disetujui FDA untuk RA : tocilizumab, sarilumab dan abatacept. Studi ini juga menemukan dua kandidat obat dengan indikasi lain yang berpotensi sebagai kandidat obat baru untuk RA: alpha-linolenic acid yang menargetkan jalur gen *FADS1*, belatacept yang menargetkan gen *CD80* dan *CD86*. Kedua kandidat obat ini memiliki potensi yang besar untuk digunakan pada RA. Strategi pengembangan obat untuk menemukan indikasi baru dari obat yang sudah ada atau kandidat obat yang potensial termasuk pengembangan klinis menawarkan keuntungan berharga dalam proses pengembangan obat seperti efisiensi waktu, biaya dan peningkatan keberhasilan pengobatan.

Kata kunci : Autoimun; bioinformatika; *drug repositioning*; *rheumatoid arthritis* ; variasi genetik

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a progressive autoimmune disease with chronic inflammation that attacks the musculoskeletal system causing swelling, joint pain and destruction of synovial tissue accompanied by disturbances in the motor system. Genetic factors play a very important role in the pathogenesis of RA. At this time the treatment of RA is still very limited so efforts are needed to find new drugs. Utilizing old drugs for new indications or drug repurposing can be one of the best solutions for RA treatment. This study aims to determine the genetic variations that are at risk for RA and obtain potential new drug candidates for RA by utilizing genomic databases and bioinformatic analysis. SNPs related to RA were obtained from the GWAS catalog database with a p -value $< 10^{-8}$ and then developed using HaploReg v4.1. with a significance of $r^2 \geq 0.8$ for Asian populations. Genes that influence RA most are prioritized based on functional annotations. Candidate genes that are at risk for RA pathogenesis are each given a score of 1. Genes with scores ≥ 2 are categorized as genes most at risk for RA pathogenesis. All potential drugs for RA are mapped to the DrugBank. From a search on DrugBank that included 24 genes and 60 drugs, the FDA approved three drugs for RA: tocilizumab, sarilumab and abatacept. This study also found two drug candidates with other indications as potential new drug candidates for RA: alpha-linolenic acid which targets the FADS1 gene pathway, belatacept which targets the CD80 and CD86 genes. Both of these drug candidates have great potential for use in RA. Drug development strategies to find new indications for existing drugs or potential drug candidates including clinical development offer valuable advantages in the drug development process such as time, cost efficiency and increased treatment efficacy.

Keywords : Autoimmune; bioinformatics; drug repositioning; rheumatoid arthritis; genetic variation

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun progresif dengan inflamasi kronik yang menyerang sistem muskuloskeletal menyebabkan pembengkakan, nyeri sendi dan destruksi jaringan sinovial disertai gangguan pada sistem motorik (Rodríguez-Elías et al., 2016). RA merupakan kelainan heterogen yang disebabkan oleh respons autoimun abnormal yang dipicu karena adanya interaksi kompleks faktor genetik dan lingkungan (Zamanpoor, 2019). Peradangan sinovial kronis pada RA menimbulkan kerusakan sendi dan kecacatan. Penyebab pasti RA tidak diketahui, namun inisiasi penyakit merupakan hasil dari interaksi antara kerentanan genetik dan pemicu lingkungan (Deane et al., 2017). Faktor risiko yang mempengaruhi RA adalah genetik, lingkungan dan autoimun (Karami et al., 2019).

*Prevalensi RA mempengaruhi sekitar 0,5-1% dari populasi dunia (Laufer et al., 2019). Berdasarkan diagnosis nakes prevalensi RA di Indonesia (2013) sebanyak 11.9% dan berdasarkan diagnosis atau gejalanya 24.7% (Kemenkes RI, 2013). Prevalensi tertinggi pada provinsi di Indonesia tahun 2013 terdapat di Nusa Tenggara Timur (33.1%), Jawa Barat (32.1%), Bali (30%). Prevalensi di Jawa Tengah berjumlah 26.9% dan berdasarkan diagnosis atau gejalanya sebesar 11.2% (Kemenkes RI, 2013). Penelitian Laufer et al., (2019) pada populasi Asia dan Eropa menunjukkan bahwa faktor risiko genetik pada lokus *Human Leukocyte Antigen (HLA)* berkontribusi pada etiologi RA (Laufer et al., 2019). Okada et al., (2014) juga melakukan penelitian meta-analisis studi asosiasi genom pada lebih dari 100.000 subjek keturunan Eropa dan Asia (29.880 kasus RA dan 73.758 kontrol), mengevaluasi adanya 10 juta SNPs yang terkait RA (Okada et al., 2014).*

*Tujuan pengobatan RA yaitu untuk menghilangkan inflamasi, mencegah deformitas, mengembalikan fungsi sendi, dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut (Bullock et al., 2018). Secara substansial pengobatan RA dapat mencegah dan memperlambat perkembangan kerusakan sendi hingga 90% (Aletaha & Smolen, 2018). Agen antiinflamasi, seperti obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dan glukokortikoid adalah manajemen awal nyeri atau peradangan (Del Grossi Moura et al., 2018). Monoterapi dengan *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)* adalah langkah pertama dalam pengobatan RA (Lin et al.,*

2020). Metotreksat adalah DMARDs pilihan paling umum sebagai agen lini pertama, mengingat kemanjurannya yang sangat baik dalam mencapai remisi dan efektif pada 25% pasien (Mysler *et al.*, 2021). Leflunomide adalah DMARDs lini pertama alternatif yang menghambat dihydroorotate dehydrogenase, juga penting untuk sintesis DNA dan proliferasi limfosit (Alamri *et al.*, 2021).

Pengobatan dini dengan metotreksat yang dikombinasi dengan glukokortikoid dan DMARDs lain, seperti penghambat *TNF*, *IL-6*, atau *Janus kinase*, meningkatkan hasil dan mencegah kecacatan RA (Aletaha & Smolen, 2018). Perjalanan penyakit RA bervariasi, ditentukan oleh ketaatan pasien untuk berobat dalam jangka waktu yang lama sehingga perlunya dicarikan strategi pengobatan yang lebih efektif dengan biaya terjangkau dan waktu yang lebih cepat. Penggunaan kembali obat lama untuk mengobati penyakit umum dan langka semakin menjadi proposisi yang menarik karena melibatkan penggunaan senyawa yang tidak berisiko, dengan potensi biaya pengembangan keseluruhan yang lebih rendah dan jadwal pengembangan yang lebih pendek. Beberapa studi lain menjelaskan manfaat genetik digunakan sebagai target dari pengembangan obat baru pada beberapa penyakit, seperti, *colorectal cancer* (Irham *et al.*, 2020), *atopic dermatitis* (Adikusuma *et al.*, 2021), *chronic hepatitis B* (Irham, Adikusuma, Perwitasari, *et al.*, 2022), *asthma* (Adikusuma *et al.*, 2022), *tuberculosis* (Irham *et al.*, 2022), *antidepressants* (Lesmana *et al.*, 2022), dan *multiple sclerosis* (Afief *et al.*, 2022).

Banyak database yang menyediakan tentang informasi hubungan suatu gen dengan patogenesis penyakit salah satunya GWAS *catalog*, yang merupakan database yang menyediakan informasi variasi genetik yang menghubungkan seluruh genom dengan fenotip yang telah dipetakan dengan *cis-expression quantitative trait loci* (cis-eQTL) yang mempengaruhi sifat alami dalam sifat fenotipe (Irham *et al.*, 2020). GWAS *catalog* mengidentifikasi varian terkait penyakit umum dalam populasi yang dapat berkontribusi secara akumulatif terhadap patogenesis suatu penyakit seperti RA. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui variasi genetik yang berisiko terhadap RA dengan memanfaatkan database genomik dan analisis bioinformatika untuk mendapatkan kandidat obat baru yang berpotensi terhadap RA.

METODE PENELITIAN

Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) terkait RA diperoleh dari database GWAS *catalog* yang didownload (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) diakses tanggal 06 Februari 2022. SNPs yang berisiko terhadap RA diidentifikasi dengan kriteria signifikansi $p\text{-value} < 10^{-8}$ kemudian dikembangkan menggunakan HaploReg v4.1. dengan kriteria inklusi $r^2 \geq 0.8$ untuk populasi Asia. Gen yang paling berpengaruh terhadap RA diprioritaskan berdasarkan enam anotasi fungsional meliputi *mutasi missense/nonsense*, *cis-expression quantitative trait loci* (cis-eQTL), *protein-protein interaction* (PPI), *molecular pathway analyses*, *knockout mouse phenotype*, dan *primary immunodeficiency* (PID). Kandidat gen yang berisiko terhadap patogenesis RA yang memenuhi enam kriteria biologi masing-masing diberikan skor 1. Gen yang memiliki skor ≥ 2 dikategorikan sebagai gen yang paling berisiko terhadap patogenesis RA. Gen tersebut dianalisis menggunakan database STRING untuk memperluas daftar kandidat gen sebagai target obat. Semua obat yang berpotensi untuk RA dipetakan ke DrugBank untuk mengetahui aktivitas farmakologis, efektivitas pada manusia, uji klinis dan obat eksperimental. Selanjutnya semua obat dikonfirmasi ke ClinicalTrials.gov untuk mengetahui uji klinis obat RA atau penyakit lain.

ANALISIS DATA

Enam anotasi fungsional digunakan untuk membangun sistem penilaian yang mewakili kandidat gen yang paling mungkin menjadi target RA. Enam anotasi fungsional biologi terdiri dari : *missense* atau *nonsense* yang diperoleh dari perluasan HaploReg v4.1 (Ward & Kellis, 2016) dengan kriteria signifikansi $r^2 \geq 0.8$ untuk populasi Asia. HaploReg v4.1 menghubungkan varian genetik dengan *cis-expression quantitative trait loci* (cis-eQTLs) (Okada *et al.*, 2014). Jika gen memiliki risiko terhadap RA dengan cis-eQTL di seluruh

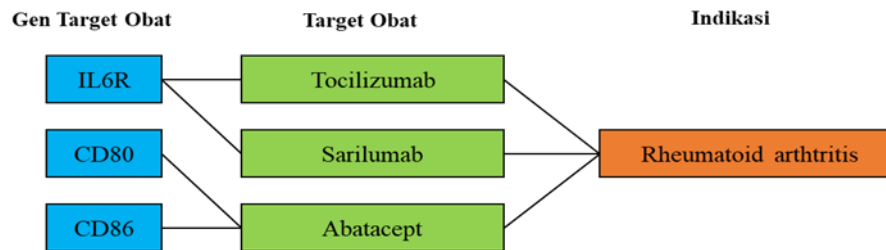
darah, maka gen tersebut diberi satu poin. Gen dari Ensembl ID manusia diubah menjadi Ensembl ID tikus menggunakan BioMart (Frankish *et al.*, 2019). Sumber data selanjutnya menggunakan *mammalian phenotype ontology* yang berisi informasi tentang tikus dan mamalia lainnya (Drabkin *et al.*, 2012). Analisis proses biologis menggunakan gen ontologi dengan *False Discovery Rate* (FDR) < 0.05. Analisis pengayaan pada jalur molekuler menggunakan KEGG (Frankish *et al.*, 2019) pada signifikansi FDR < 0,05. Kriteria anotasi terakhir adalah PID yang berfungsi untuk memprioritaskan gen yang berisiko terhadap RA. PID adalah keadaan dimana terjadinya defek sistem imun yang disebabkan oleh mutasi pada kode genetik yang mengkode komponen-komponen penyusun sistem imun tubuh (Mahendra, 2021). Analisis data dilakukan menggunakan uji hipergeometrik dengan kriteria signifikansi $p < 0,05$ (Adikusuma *et al.*, 2021). Setiap anotasi fungsional diberi skor 1, dan gen dengan skor ≥ 2 dikategorikan sebagai gen yang berisiko terhadap RA.

Gen yang berisiko terhadap RA diperluas menggunakan database STRING (<http://string-db.org>) untuk mendapatkan lebih banyak kandidat gen sebagai target obat. Tujuan database STRING adalah untuk mengintegrasikan interaksi fungsional yang terkait dengan ekspresi protein dengan memasukkan dan mengatur data yang terkait dengan interaksi protein-protein (Szkarczyk *et al.*, 2019). Gen target obat untuk RA dipetakan ke DrugBank (Wishart *et al.*, 2018 ; Li *et al.*, 2018). Database DrugBank berfungsi untuk mengetahui aktivitas farmakologis, efektivitas pada manusia, uji klinis dan obat eksperimental. Semua target obat untuk RA dikonfirmasi ke ClinicalTrials (<http://clinicaltrials.gov/>) merupakan database universal yang mendokumentasikan obat-obatan yang dalam penyelidikan klinis pada subjek manusia. Data dari [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) didownload tanggal 19 Maret 2022 untuk memeriksa apakah obat sedang dalam pemeriksaan klinis untuk RA atau penyakit lainnya. Selanjutnya, target obat dipetakan ke dalam DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>) diakses pada tanggal 05 April 2022 untuk menemukan kandidat obat RA.

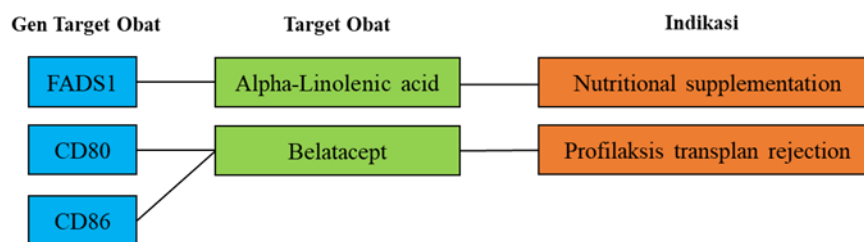
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan studi ini diperoleh 360 SNPs terkait RA (Tabel S1). Kemudian SNPs diperluas menggunakan HaploReg V4.1 berdasarkan kriteria $r^2 \geq 0.8$ pada populasi Asia. Enam anotasi fungsional dirancang untuk memprioritaskan gen yang berisiko terhadap RA berdasarkan kriteria biologinya. Dari enam anotasi fungsional, ditemukan : (1) gen dengan varian *mutase missense/nonsense* (n=39); (2) gen *cis-eQTL* (n=101); (3) gen yang terlibat dalam jalur gen fenotipe tikus *knockout mouse phenotype* (n=102); gen yang terlibat dalam GO yang digunakan untuk mengevaluasi PPI (n=122); (3) gen yang terlibat dalam jalur KEGG (n=61); PID (n=16). Selanjutnya setiap gen diberikan skor berdasarkan jumlah kriteria yang sesuai (skor mulai dari 0 hingga 6 untuk setiap gen). Gen dengan skor 0 sebanyak 156 gen dengan skor 1 sebanyak 85 gen dengan skor 2 sebanyak 45, gen dengan skor 3 sebanyak 40, gen dengan skor 4 sebanyak 26, gen dengan skor 5 sebanyak 6, dengan skor 6 sebanyak 2. Diperoleh 119 gen dengan skor ≥ 2 didefinisikan sebagai gen yang berisiko terhadap RA.

Selanjutnya gen yang berisiko terhadap RA diperluas menggunakan database STRING. Tujuan menggunakan database STRING adalah untuk mendapatkan kandidat target obat yang lebih banyak lagi. Target obat dipetakan ke DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>) untuk menemukan kandidat obat RA. Dari hasil pencarian di DrugBank didapatkan 24 gen yang mengikat 60 obat, diantaranya tiga obat untuk RA yaitu tocilizumab, sarilumab dan abatacept. Studi ini juga menemukan dua kandidat obat dengan indikasi lain yang berpotensi sebagai kandidat obat baru untuk RA yaitu alpha-linolenic acid dan belatacept yang menargetkan jalur gen *FADS1*, *CD80* dan *CD86* (Gambar 2). Obat ini sedang dalam penyelidikan untuk RA dalam *phase II* (NCT01179971) untuk alpha-linolenic acid dan *phase I, phase II* (NCT) untuk belatacept. Kedua kandidat obat ini memiliki potensi yang besar untuk digunakan pada RA (Gambar 1).



Gambar 1. Hubungan Antara Gen yang Berisiko terhadap RA dan Obat yang Tersedia untuk RA



Gambar 2. Hubungan Antara Gen yang Berisiko terhadap RA dan Obat yang Tersedia untuk Indikasi Lain.

RA terkait dengan beberapa gen kerentanan penting, antara lain gen *FADS1* (Thalayasingam *et al.*, 2018) dan *CD80/CD86* (Marquez Pete *et al.*, 2020). *FADS1* telah diidentifikasi sebagai target potensial dalam penelitian terkait RA. Sebagai enzim yang terlibat dalam sintesis asam lemak omega-6 dan omega-3, *FADS1* memiliki potensi untuk modulasi jalur peradangan yang terlibat dalam perkembangan RA (Seifert *et al.*, 2012). Penelitian baru-baru ini telah menunjukkan bahwa alpha-linolenic acid dan belatacept, yang menargetkan jalur gen *FADS1*, mungkin menjadi kandidat potensial untuk terapi RA. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memahami secara lebih mendalam mekanisme yang terlibat dan mengevaluasi efektivitas serta efek samping potensial dari penggunaan alpha-linolenic acid dan belatacept sebagai terapi RA. *CD80* adalah gen penyandi protein dan merupakan glikoprotein transmembran tipe I (Mir, 2015). *CD80/86* diekspresikan pada *antigen-presenting cells* (APCs), yang membantu melawan zat asing yang masuk ke dalam tubuh dimana sel-sel ini mengirimkan sinyal ke limfosit T *helper* (Patakas *et al.*, 2016). Fungsi *CD80* dalam aktivasi sel T adalah mengatur aktivasi sel B normal dan ganas. Sel B, sel T, dan sitokin pro inflamasi berperan penting dalam patogenesis RA (Bonelli *et al.*, 2016). Hal ini terjadi karena hasil diferensiasi dari sel T merangsang pembentukan *IL-17*, yaitu sitokin yang merangsang terjadinya sinovitis (Kondo *et al.*, 2021). Sinovitis merupakan peradangan pada membran sinovial, jaringan yang melapisi dan melindungi sendi (Burke *et al.*, 2019). Sedangkan sel B berperan melalui pembentukan antibodi, mengikat patogen, kemudian menghancurkannya (Darwin, 2021). Kerusakan sendi diawali dengan reaksi inflamasi dan pembentukan pembuluh darah baru pada membran sinovial akibatnya dapat menyebabkan terbentuknya pannus, yaitu jaringan granulasi yang terdiri dari sel fibroblas yang berproliferasi, mikrovaskular dan berbagai jenis sel radang (Choy, 2012). Pannus tersebut dapat menghancurkan tulang, melalui enzim yang dibentuk oleh sinovisit dan kondrosit yang menyerang kartilago. Reaksi sistemik dapat terjadi karena adanya pembentukan *c-reactive protein* (CRP), anemia akibat penyakit kronis, penyakit jantung, osteoporosis serta mampu mempengaruhi *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, sehingga menyebabkan kelelahan dan depresi (Choy, 2012). *CD80* juga berinteraksi dengan *CD28* pada sel penyaji antigen, dan berfungsi dalam pensinyalan kostimulasi yang mengatur aktivitas sel T (Miura *et al.*, 2022). Dari interaksi gen ini berpotensi kuat dalam patogenesis RA sehingga dapat mengurangi inflamasi.

Database yang digunakan pada penelitian ini adalah GWAS *catalog* dimana database ini mudah diakses oleh siapapun, bersifat terstruktur dan komprehensif. GWAS *catalog* mengidentifikasi lokus genetik yang terkait dengan patogenesis suatu penyakit, termasuk memprioritaskan lokus gen kandidat suatu obat, mengeksplorasi mekanisme penyakit, memprediksi risiko penyakit, mengidentifikasi target obat baru, dan mengumpulkan informasi tentang sifat atau populasi (MacArthur *et al.*, 2017). Namun, database GWAS *catalog* memiliki kekurangan yaitu tidak tersedianya data deskripsi fenotipik secara terperinci dari latar belakang etnis penelitian, dan tidak ada cara standar untuk membuat laporan etnis (Hart & Kranzler, 2015). Kekurangan database GWAS *catalog* yang lain yaitu biasanya hanya satu atau beberapa gen yang diperiksa, kemungkinan mengarah ke multitargeting, arah tindakan mungkin tidak jelas, dan informasi anotasi fungsional untuk beberapa SNPs mungkin terlewatkan (Gallagher & Chen-Plotkin, 2018).

Harapan untuk penelitian selanjutnya adalah mengembangkan penggunaan kriteria anotasi fungsional yang lebih luas dalam upaya mendapatkan hasil yang lebih banyak lagi untuk menentukan variasi genetik yang mempengaruhi patogenesis RA. Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui variasi genetik yang mempengaruhi patogenesis RA dan memperoleh pemahaman dengan memanfaatkan variasi genetik yang dapat digunakan untuk pengembangan obat dengan menggunakan pendekatan genomik dan analisis bioinformatika. Peran farmasis dalam pemanfaatan data informasi genetik sangat krusial, bukan hanya dalam mengidentifikasi variasi genetik saja tetapi dapat dimanfaatkan untuk biomarker pada RA.

KESIMPULAN

Strategi untuk menemukan indikasi baru dari obat yang sudah ada termasuk pengembangan klinis menawarkan keuntungan berharga dalam proses pengembangan obat seperti efisiensi waktu, biaya dan peningkatan keberhasilan pengobatan. Dalam studi ini, kami menggabungkan *drug repurposing* dengan mengintegrasikan database genomik dan analisis bioinformatika untuk mengidentifikasi obat dengan indikasi baru untuk RA. Kami mengidentifikasi *FADS1*, *CD80* dan *CD86* sebagai kandidat target obat yang potensial untuk RA. Perlunya pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui keterlibatan gen ini dengan RA. Alpha-linolenic acid dan belatacept dapat menjadi pilihan terapi yang menjanjikan untuk terapi RA, namun diperlukan uji klinis untuk memberikan jaminan kepastian manfaat dan keamanan suatu obat, memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada SMK Semesta Bumiayu yang sebesar-besarnya atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk melanjutkan studi di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

- Adikusuma, W., Chou, W.-H., Lin, M.-R., Ting, J., Irham, L. M., Perwitasari, D. A., Chang, W.-P., & Chang, W.-C. (2022). Identification of Druggable Genes for Asthma by Integrated Genomic Network Analysis. *Biomedicines*, 10(1), 113. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010113>
- Adikusuma, W., Irham, L. M., Chou, W. H., Wong, H. S. C., Mugiyanto, E., Ting, J., Perwitasari, D. A., Chang, W. P., & Chang, W. C. (2021). Drug Repurposing for Atopic Dermatitis by Integration of Gene Networking and Genomic Information. *Frontiers in Immunology*, 12(October), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.724277>
- Afief, A. R., Irham, L. M., Adikusuma, W., Perwitasari, D. A., Brahmadi, A., & Cheung, R. (2022). Integration of genomic variants and bioinformatic-based approach to drive drug repurposing for multiple sclerosis. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 32, 101337. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101337>
- Alamri, R. D., Elmeligy, M. A., Albalawi, G. A., Alquayr, S. M., Alsubhi, S. S., & El-Ghaiesh,

- S. H. (2021). Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review. *International Immunopharmacology*, 93, 107398. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107398>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(13), 1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Bonelli, M., Göschl, L., Blüml, S., Karonitsch, T., Hirahara, K., Ferner, E., Steiner, C.-W., Steiner, G., Smolen, J. S., & Scheinecker, C. (2016). Abatacept (CTLA-4Ig) treatment reduces T cell apoptosis and regulatory T cell suppression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(4), 710–720. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev403>
- Bullock, J., Rizvi, S. A. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., & Ahmed, J. (2018). Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice : International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 27(6), 501–507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
- Burke, C. J., Alizai, H., Beltran, L. S., & Regatte, R. R. (2019). MRI of synovitis and joint fluid. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 49(6), 1512–1527. <https://doi.org/10.1002/jmri.26618>
- Choy, E. (2012). Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 51(SUPPL.5), 3–11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes113>
- Darwin, E. et all. (2021). Imunologi dan Infeksi. In *andalas University Press* (Vol. 5, Issue 3).
- Deane, K. D., Demoruelle, M. K., Kelmenson, L. B., Kuhn, K. A., Norris, J. M., & Holers, V. M. (2017). Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 31(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
- Del Grossi Moura, M., Cruz Lopes, L., Silva, M. T., Barberato-Filho, S., Motta, R. H. L., & Bergamaschi, C. de C. (2018). Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine*, 97(41), e12658. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012658>
- Drabkin, H. J., Blake, J. A., & Mouse Genome Informatics Database. (2012). Manual Gene Ontology annotation workflow at the Mouse Genome Informatics Database. *Database : The Journal of Biological Databases and Curation*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1093/database/bas045>
- Frankish, A., Diekhans, M., Ferreira, A. M., Johnson, R., Jungreis, I., Loveland, J., Mudge, J. M., Sis, C., Wright, J., Armstrong, J., Barnes, I., Berry, A., Bignell, A., Carbonell Sala, S., Chrast, J., Cunningham, F., Di Domenico, T., Donaldson, S., Fiddes, I. T., ... Flicek, P. (2019). GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D766–D773. <https://doi.org/10.1093/nar/gky955>
- Gallagher, M. D., & Chen-Plotkin, A. S. (2018). The Post-GWAS Era: From Association to Function. *American Journal of Human Genetics*, 102(5), 717–730. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.04.002>
- Hart, A. B., & Kranzler, H. R. (2015). Alcohol Dependence Genetics: Lessons Learned From Genome-Wide Association Studies (GWAS) and Post-GWAS Analyses. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(8), 1312–1327. <https://doi.org/10.1111/acer.12792>
- Irham, L. M., Adikusuma, W., & Perwitasari, D. A. (2022). Genomic variants-driven drug repurposing for tuberculosis by utilizing the established bioinformatic-based approach. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101334>
- Irham, L. M., Adikusuma, W., Perwitasari, D. A., Dania, H., Maliza, R., Faridah, I. N., Santri, I. N., Phiri, Y. V. A., & Cheung, R. (2022). The use of genomic variants to drive drug repurposing for chronic hepatitis B. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 31(June), 101307. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101307>
- Irham, L. M., Wong, H. S.-C., Chou, W.-H., Adikusuma, W., Mugiyanto, E., Huang, W.-C.,

- & Chang, W.-C. (2020). Integration of genetic variants and gene network for drug repurposing in colorectal cancer. *Pharmacological Research*, 161, 105203. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105203>
- Karami, J., Aslani, S., Jamshidi, A., Garshasbi, M., & Mahmoudi, M. (2019). Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*, 702(December 2018), 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033>
- Kemenkes Ri. (2013). *Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS*. Jakarta: Balitbang Kemenkes Ri.
- Kondo, N., Kuroda, T., & Kobayashi, D. (2021). Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 10922. <https://doi.org/10.3390/ijms222010922>
- Laufer, V. A., Tiwari, H. K., Reynolds, R. J., Danila, M. I., Wang, J., Edberg, J. C., Kimberly, R. P., Kottyan, L. C., Harley, J. B., Mikuls, T. R., Gregersen, P. K., Absher, D. M., Langefeld, C. D., Arnett, D. K., & Bridges, S. L. (2019). Genetic influences on susceptibility to rheumatoid arthritis in African-Americans. *Human Molecular Genetics*, 28(5), 858–874. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy395>
- Lesmana, M. H. S., Le, N. Q. K., Chiu, W.-C., Chung, K.-H., Wang, C.-Y., Irham, L. M., & Chung, M.-H. (2022). Genomic-Analysis-Oriented Drug Repurposing in the Search for Novel Antidepressants. *Biomedicines*, 10(8), 1947. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081947>
- Li, Y. H., Yu, C. Y., Li, X. X., Zhang, P., Tang, J., Yang, Q., Fu, T., Zhang, X., Cui, X., Tu, G., Zhang, Y., Li, S., Yang, F., Sun, Q., Qin, C., Zeng, X., Chen, Z., Chen, Y. Z., & Zhu, F. (2018). Therapeutic target database update 2018: Enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1121–D1127. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1076>
- Lin, Y.-J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- MacArthur, J., Bowler, E., Cerezo, M., Gil, L., Hall, P., Hastings, E., Junkins, H., McMahon, A., Milano, A., Morales, J., MayPendlington, Z., Welter, D., Burdett, T., Hindorff, L., Flicek, P., Cunningham, F., & Parkinson, H. (2017). The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D896–D901. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1133>
- Mahendra, C. (2021). Imunodefisiensi Primer Dan Deteksi Dininya. *JAMBI MEDICAL JOURNAL “Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,”* 9(1), 159–167. <https://doi.org/10.22437/jmj.v9i1.12473>
- Marquez Pete, N., Maldonado Montoro, M. del M., Pérez Ramírez, C., Sánchez Martín, A., Martínez de la Plata, J. E., Martínez Martínez, F., Caliz Caliz, R., Daddaoua, A., Ramírez Tortosa, M. del C., & Jiménez Morales, A. (2020). Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of CTLA-4, CD80 and CD86 on the Effectiveness of Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4), 220. <https://doi.org/10.3390/jpm10040220>
- Mir, M. A. (2015). Concept of Reverse Costimulation and Its Role in Diseases. *Developing Costimulatory Molecules for Immunotherapy of Diseases*, 45–81. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802585-7.00002-9>
- Miura, Y., Isogai, S., Maeda, S., & Kanazawa, S. (2022). CTLA-4-Ig internalizes CD80 in fibroblast-like synoviocytes from chronic inflammatory arthritis mouse model. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20694-7>
- Mysler, E., Caubet, M., & Lizarraga, A. (2021). Current and Emerging DMARDs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatology : Research and Reviews*, 13, 139–152. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S282627>
- Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J. C., Carroll, R. J., Eyler, A. E., Greenberg, J. D., Kremer, J. M., ... Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*,

- 506(7488), 376–381. <https://doi.org/10.1038/nature12873>
- Patakas, A., Ji, R.-R., Weir, W., Connolly, S. E., Benson, R. A., Nadler, S. G., Brewer, J. M., McInnes, I. B., & Garside, P. (2016). Abatacept Inhibition of T Cell Priming in Mice by Induction of a Unique Transcriptional Profile That Reduces Their Ability to Activate Antigen-Presenting Cells. *Arthritis & Rheumatology*, 68(3), 627–638. <https://doi.org/10.1002/art.39470>
- Rodríguez-Elías, A. K., Maldonado-Murillo, K., López-Mendoza, L. F., & Ramírez-Bello, J. (2016). [Genetics and genomics in rheumatoid arthritis (RA): An update]. *Gaceta Medica de Mexico*, 152(2), 218–227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160622>
- Seifert, O., Matussek, A., Sjögren, F., Geffers, R., & Anderson, C. D. (2012). Gene expression profiling of macrophages: implications for an immunosuppressive effect of dissolucytotic gold ions. *Journal of Inflammation (London, England)*, 9(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-43>
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Doncheva, N. T., Morris, J. H., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C. (2019). STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D607–D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- Thalayasingam, N., Nair, N., Skelton, A. J., Massey, J., Anderson, A. E., Clark, A. D., Diboll, J., Lendrem, D. W., Reynard, L. N., Cordell, H. J., Eyre, S., Isaacs, J. D., Barton, A., & Pratt, A. G. (2018). CD4+ and B Lymphocyte Expression Quantitative Traits at Rheumatoid Arthritis Risk Loci in Patients With Untreated Early Arthritis: Implications for Causal Gene Identification. *Arthritis and Rheumatology*, 70(3), 361–370. <https://doi.org/10.1002/art.40393>
- Ward, L. D., & Kellis, M. (2016). HaploReg v4: Systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D877–D881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., MacIejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, Di., ... Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>
- Zamanpoor, M. (2019). The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clinical Genetics*, 95(5), 547–557. <https://doi.org/10.1111/cge.13498>

