

**IDENTIFIKASI VARIASI DAN EKPRESI GEN YANG  
BERHUBUNGAN DENGAN *AMYOTROPHIC LATERAL  
SCLEROSIS* (ALS) MENGGUNAKAN PENDEKATAN  
BIOINFORMATIKA**

**SKRIPSI**

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan  
Mencapai Derajat Sarjana Farmasi



**Disusun Oleh :**

**Diah Kurniasih**

**NIM : 2021050009**

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH GOMBONG  
GOMBONG**

**2025**

**HALAMAN JUDUL**

**IDENTIFIKASI VARIASI DAN EKPRESI GEN YANG  
BERHUBUNGAN DENGAN *AMYOTROPHIC LATERAL  
SCLEROSIS* (ALS) MENGGUNAKAN PENDEKATAN  
BIOINFORMATIKA**

**SKRIPSI**

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan  
Mencapai Derajat Sarjana Farmasi



**Disusun Oleh :**

**Diah Kurniasih**

NIM : 2021050009

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH GOMBONG  
GOMBONG  
2025**

## HALAMAN PERSETUJUAN

### IDENTIFIKASI VARIASI DAN EKSPRESI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN *AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS* (ALS) MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA

Telah disetujui dan dinyatakan Telah memenuhi syarat untuk diujikan

Pada Tanggal 22 April 2025

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Diah Kurniasih**

NIM : 2021050009

#### Susunan Tim Pembimbing

1. apt. Dwiki Fitri, M.Farm (.....)
2. apt. Wahyu Rahmatulloh, M.Farm (.....)

**Mengetahui,**

Ketua Program Studi Farmasi Sarjana

Universitas Muhammadiyah Gombong



(Dr. apt. Naclaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah, M.Pharm, Sci)

NIDN. 0618109202

## HALAMAN PENGESAHAN

### IDENTIFIKASI VARIASI DAN EKSPRESI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN *AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS* (ALS) MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Diah Kurniasih**

NIM : 2021050009

Telah dipertahankan di hadapan Penguji  
pada tanggal 5 Mei 2025

#### Susunan Tim Penguji

1. Dr. apt. Muh Husnul Khuluq, M.Farm (.....)
2. apt. Dwiki Fitri, M.Farm (.....)
3. apt. Wahyu Rahmatulloh, M.Farm (.....)

#### Mengetahui

Ketua Program Studi Farmasi Program Sarjana  
Universitas Muhammadiyah Gombong



Dr. apt. Naelaz Zuhairul Wakhidatul K, M.Pharm.Sci

NIDN : 0618109202

### **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi yang saya ajukan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis digunakan sebagai rujukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka dan sudah dinyatakan lolos uji plagiarisme. Apabila dikemudian hari ditemukan seluruh atau sebagian dari skripsi tersebut terdapat indikasi plagiarisme, saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Gombong, tanggal 22 bulan April 2025

Yang menyatakan



Diah Kurniasih

## PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya bertanda tangan dibawah ini

Nama : Diah Kurniasih  
Tempat, tanggal lahir : Kebumen, 27 Juli 2003  
Alamat : Desa Meles, Rt 01/03 Adimulyo Kebumen  
Nomor telp/hp : 085799241630  
Alamat email : diahkrsh@gmail.com

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi saya yang berjudul :

**Identifikasi Variasi dan Ekspresi Gen Yang Berhubungan Dengan  
*Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)* Menggunakan Pendekatan  
Bioinformatika**

Bebas dari plagiarism dan bukan hasil karya orang lain.

Apabila dikemudian hari ditemukan seluruh atau sebagian dari skripsi tersebut terdapat indikasi plagiarism, saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dalam keadaan tanpa unsur paksaan dari siapapun.

Gombong, 22 April 2025

Yang menyatakan



Diah Kurniasih

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademis Universitas Muhammadiyah Gombong, saya yang bertanda dibawah ini :

Nama : Diah Kurniasih  
NIM : 2021050009  
Program studi : Farmasi Program Sarjana  
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Muhammadiyah Gombong. **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas skripsi saya yang berjudul :

Identifikasi Variasi dan Ekspresi Gen Yang Berhubungan Dengan *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) Menggunakan Pendekatan Bioinformatika

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini universitas Muhammadiyah Gombong berhak menyimpan, mengalihkan/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data, merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Gombong, 22 April 2025

Yang menyatakan



Diah Kurniasih

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Identifikasi Variasi Dan Ekspresi Gen Yang Berhubungan Dengan *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) Menggunakan Pendekatan Bioinformatika”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan meraih gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Gombong.

Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan kita, Nabi Muhammad SAW yang kita nantikan safa’atnya dihari akhir nanti. Terbentuknya skripsi ini tidak lepas dari bimbingan serta bantuan yang sangat berarti dari berbagai pihak, baik secara moril maupun materil sehingga pada kesempatan ini, penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada :

1. Dr Hj. Herniyatun, M.Kep., Sp.Mat selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Gombong.
2. Eka Riyanti, M.Kep., Sp.Mat selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Gombong.
3. Dr. apt. Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah, M.Pharm. Sci selaku Ketua Program Studi Farmasi Program Sarjana Universitas Muhammadiyah Gombong.
4. apt. Dwiki Fitri, M.Farm selaku Dosen Pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, pemikiran dan memberi arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. apt. Wahyu Rahmatulloh, M.Farm selaku Dosen Pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, pemikiran dan memberi arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
6. Dr. apt. Muh Husnul Khuluq, M.Farm, selaku Dosen Penguji dan Dosen wali yang telah meluangkan waktu, pemikiran dan memberi arahan dalam proses penyusunan skripsi ini, serta memberi nasihat dan membimbing penulis selama menjalani studi di Universitas Muhammadiyah Gombong.

7. Seluruh Staf Dosen Program Studi Farmasi Program Sarjana Universitas Muhammadiyah Gombong yang telah memberikan ilmu serta wawasannya kepada penulis.
8. Seluruh Staf Sekretariat Program Studi Farmasi Program Sarjana Universitas Muhammadiyah Gombong yang telah membantu dan memberikan berbagai informasi terkait kebutuhan dalam penyusunan skripsi ini

Gombong, 22 April 2025



Diah Kurniasih  
NIM 2021050009



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan kemudahan, kelancaran dan keberkahan bagi penulis untuk menyelesaikan tugas akhir yaitu skripsi. Dengan segenap rasa cinta dan kasi, penulis persembahkan skripsi ini untuk :

1. Kedua orang tua saya tercinta beliau Bapak Slamet Wiyono dan Ibu Sarokhmi yang telah memberikan dukungan, semangat, perhatian, serta selalu mendoakan penulis untuk dapat menyelesaikan tugas akhir skripsi ini. Saya ucapkan terimakasih kepada kedua orang tua saya yang selalu mengusahakan segala yang terbaik untuk penulis, agar dapat menjadi sarjana, walaupun beliau tidak merasakan pendidikan sampai dibangku perkuliahan.
2. Kakak saya Mas Fajar Dwi Laksana dan Mba Arwiyani, yang saya sayangi, terimakasih atas waktu dan supportnya secara materil maupun moril.
3. Seluruh dosen Program Studi Farmasi Program Sarjana yang telah membimbing dan mengajarkan dengan ikhlas dan penuh kesabaran.
4. Teman-teman angkatan 2021 Program Studi Farmasi Program Sarjana.
5. Untuk diri saya sendiri Diah Kurniasih atas segala kerja keras dan semangatnya yang tidak menyerah dalam mengerjakan tugas akhir skripsi ini. Terima kasih kepada diri saya sendiri sudah kuat melewati semua liku-liku kehidupan hingga sekarang ini. Terima kasih pada raga dan jiwa yang masih kuat dan waras hingga sekarang. Saya bangga pada diri sendiri pada akhirnya bisa berada difase yang sekarang ini.
6. Terakhir pada semua pihak yang terlibat dalam proses penyusunan skripsi ini.

PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Muhammadiyah Gombong  
Skripsi, Maret 2025

Diah Kurniasih<sup>1</sup>, Dwiki Fitri<sup>2</sup>, Wahyu Rahmatulloh<sup>3</sup>

## ABSTRAK

### IDENTIFIKASI VARIASI DAN EKSPRESI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN *AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS* (ALS) MENGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA

**Latar belakang:** *Amytrophic Lateral Sclerosis* (ALS) adalah suatu penyakit yang mengganggu kemampuan motorik manusia. penyakit ini dikenal dengan nama *motor neuron disease* (MND), penyakit *Charcot* dan penyakit *Lou Gehrig*. Salah satu faktor resiko dari ALS yaitu genetika. Studi lebih lanjut menggunakan basis data genomik untuk mengeksplorasi variasi genetik dan pola ekspresi gen secara lebih spesifik sehingga dapat mengetahui gen-gen beresiko baru.

**Tujuan penelitian:** Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi variasi genetik terkait ALS dan menentukan tingkat kerentanannya menggunakan basis data dan metode bioinformatika.

**Metode penelitian:** Penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika, dengan memanfaatkan database katalog GWAS, HaploReg versi 4.2, GTEx portal, dan *ensembl genome*.

**Hasil penelitian:** Hasil analisis database katalog GWAS diperoleh 51 SNP. SNP yang memenuhi kriteria *missense* ditemukan 4 SNP yaitu rs80265967, rs75087725, rs113247976, dan rs8141797, gencode SOD1, KIF5A, C21ORF, dan SUSD2.

**Kesimpulan:** Berdasarkan hasil penelitian 4 gencode yang ditemukan dan memiliki tingkat ekspresi tertinggi pada jaringan otak, otot rangka, paru-paru dan esofagus. Menggunakan analisis eQTLs pada database GTEx portal dapat mengetahui adanya hubungan antara variasi genetik dengan tingkat ekspresi disuatu jaringan tertentu.

**Rekomendasi:** Disarankan untuk melanjutkan dengan penelitian *drug repurposing*.

#### Kata kunci:

ALS, Bioinformatika, Gen

---

<sup>1</sup>Mahasiswa Universitas Muhammadiyah Gombong

<sup>2</sup>Dosen Universitas Muhammadiyah Gombong

<sup>3</sup>Dosen Universitas Muhammadiyah Gombong

UNDERGRADUATE OF PHARMACY PROGRAM  
Faculty of Health Science  
Universitas Muhammadiyah Gombong  
Ungraduate Thesis, April 2025

Diah Kurniasih<sup>1)</sup>, Dwiki Fitri<sup>2)</sup>, Wahyu Rahmatulloh<sup>3)</sup>

## ABSTRACT

### IDENTIFICATION OF VARIATIONS AND GENE EXPRESSION RELATED TO AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) USING A BIOINFORMATICS APPROACH

**Background:** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a disease that disrupts human motor abilities. further studies using genomic databases to explore genetic variations and gene expression patterns more specifically to identify new risk genes.

**Purpose:** This research aims to identify genetic variations associated with ALS and determine its susceptibility level using databases and bioinformatics methods.

**Method:** This research used a bioinformatics approach, utilizing the GWAS catalog database, HaploReg version 4.2, the GTEx portal, and the Ensembl genome.

**Result:** The analysis of the GWAS catalog database yielded 51 SNPs. SNPs that meet the missense criteria were found to be 4 SNPs, namely rs80265967, rs75087725, rs113247976, and rs8141797. With gene codes SOD1, KIF5A, C21ORF, and SUS2.

**Conclusion:** Based on the research results, 4 gencodes were found to have the highest expression levels in brain tissue, skeletal muscle, lungs, and esophagus. There is a relationship between genetic variation and the level of expression in a specific tissue.

**Recommendation:** It is advised to continue with drug repurposing research.

#### Keywords;

*ALS, Bioinformatics, Gene*

---

<sup>1</sup>Student of Universitas Muhammadiyah Gombong

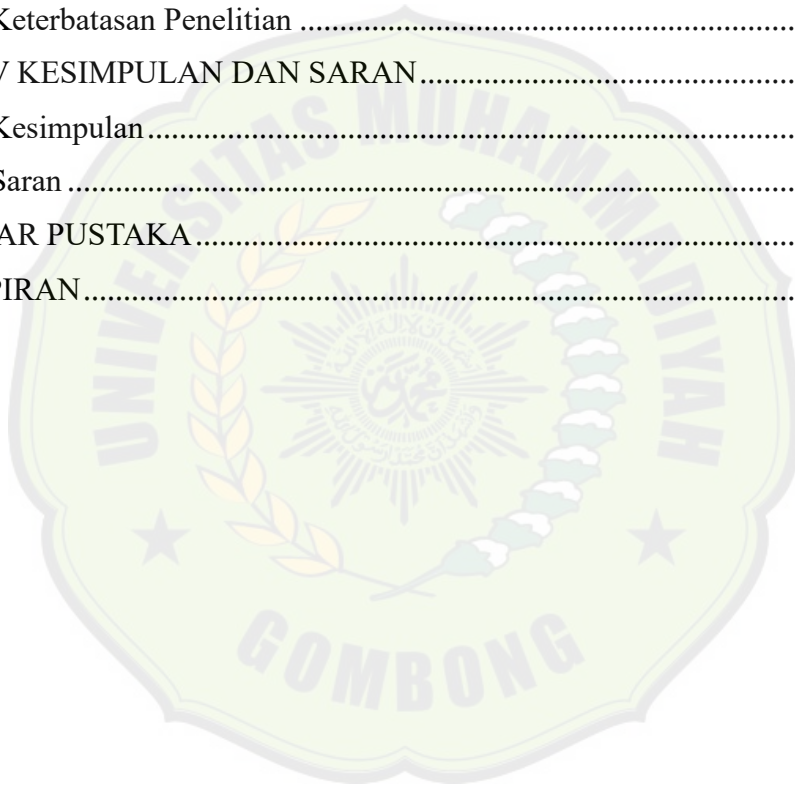
<sup>2</sup>Lecturer of Universitas Muhammadiyah Gombong

<sup>3</sup>Lecturer of Universitas Muhammadiyah Gombong

## DAFTAR ISI

|                                               |       |
|-----------------------------------------------|-------|
| HALAMAN JUDUL.....                            | ii    |
| HALAMAN PERSETUJUAN.....                      | iii   |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                       | iv    |
| HALAMAN PERNYATAAN .....                      | v     |
| PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME .....            | vi    |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI..... | vii   |
| KATA PENGANTAR.....                           | viii  |
| HALAMAN PERSEMBAHAN .....                     | x     |
| ABSTRAK .....                                 | xi    |
| ABSTRACT.....                                 | xii   |
| DAFTAR ISI .....                              | xiii  |
| DAFTAR TABEL.....                             | xv    |
| DAFTAR GAMBAR .....                           | xvi   |
| DAFTAR BAGAN.....                             | xvii  |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                         | xviii |
| DAFTAR SINGKATAN .....                        | xix   |
| BAB I PENDAHULUAN.....                        | 1     |
| 1.1 Latar Belakang .....                      | 1     |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                     | 3     |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                    | 3     |
| 1.4 Manfaat Penelitian .....                  | 3     |
| 1.5 Keaslian Penelitian.....                  | 4     |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....                 | 6     |
| 2.1 Tinjauan Teori .....                      | 6     |
| 2.2 Kerangka Teori .....                      | 18    |
| 2.3 Kerangka Konsep.....                      | 19    |
| 2.4 Keterangan Empiris .....                  | 19    |
| BAB III METODELOGI PENELITIAN .....           | 21    |
| 3.1 Desain atau Rancangan Penelitian.....     | 21    |

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| 3.2 Sumber Data Penelitian .....        | 21        |
| 3.3 Tempat dan Waktu Penelitian .....   | 21        |
| 3.4 Definisi Operasional .....          | 22        |
| 3.5 Instrumen Penelitian .....          | 22        |
| 3.6 Teknik Analisis Data .....          | 22        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b> | <b>24</b> |
| 4.1 Hasil Penelitian .....              | 24        |
| 4.2 Pembahasan Penelitian .....         | 31        |
| 4.3 Keterbatasan Penelitian .....       | 39        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>  | <b>40</b> |
| 5.1 Kesimpulan .....                    | 40        |
| 5.2 Saran .....                         | 40        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>             | <b>41</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                    | <b>50</b> |



## DAFTAR TABEL

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabel 1. 1</b> Keaslian Penelitian .....                                          | 4  |
| <b>Tabel 3. 1</b> Definisi Operasional .....                                         | 22 |
| <b>Tabel 4. 1</b> Hasil penelusuran dari katalog GWAS .....                          | 24 |
| <b>Tabel 4. 2</b> SNP ALS dengan $p\text{-value} < 10^{-8}$ .....                    | 25 |
| <b>Tabel 4. 3</b> Ekspresi Gen Yang Dominan Pada Jaringan Manusia Penyebab ALS ..... | 26 |
| <b>Tabel 4. 4</b> Frekuensi Alel Pada Setiap SNP .....                               | 29 |



## DAFTAR GAMBAR

|                    |                                          |    |
|--------------------|------------------------------------------|----|
| <b>Gambar 2. 1</b> | Gambaran klinis pasien dengan ALS.....   | 9  |
| <b>Gambar 2. 2</b> | Mekanisme patofisiologi ALS .....        | 11 |
| <b>Gambar 4. 1</b> | Ekspresi SNP untuk setiap genotipe ..... | 27 |
| <b>Gambar 4. 2</b> | Ekspresi Gen SOD1 .....                  | 27 |
| <b>Gambar 4. 3</b> | Ekspresi Gen KIF5A.....                  | 28 |
| <b>Gambar 4. 4</b> | Ekspresi Gen SUSD2.....                  | 28 |
| <b>Gambar 4. 5</b> | Distribusi frekuensi alel .....          | 30 |



## DAFTAR BAGAN

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| <b>Bagan 2. 1</b> Kerangka Teori.....   | 18 |
| <b>Bagan 2. 2</b> Kerangka Konsep ..... | 19 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lampiran 1.</b> Surat Tidak Melakukan Etik Penelitian .....                  | 50 |
| <b>Lampiran 2.</b> Lembar Bimbingan .....                                       | 51 |
| <b>Lampiran 3.</b> Surat Pernyataan Cek Similarity/Plagiasi .....               | 55 |
| <b>Lampiran 4.</b> Hasil analisis SNP yang ditemukan pada database katalog GWAS | 56 |
| <b>Lampiran 5.</b> Hasil Analisis Database Haploreg v4.2.....                   | 57 |
| <b>Lampiran 6.</b> Hasil Analisis Database GTEX Portal .....                    | 59 |
| <b>Lampiran 7.</b> Hasil Analisis <i>Ensembl Genome</i> .....                   | 60 |



## DAFTAR SINGKATAN

|                          |                                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------|
| ALS.                     | <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>                 |
| GWAS.                    | <i>Genome Wide Association</i>                       |
| GTE <sub>x</sub> portal. | <i>Genotype-Tissue Expression Portal</i>             |
| SNP.                     | <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>               |
| SOD1.                    | <i>Superoksida Dismutase 1</i>                       |
| KIF5A.                   | <i>Kinesin Family Member 5A</i>                      |
| C21ORF2.                 | <i>Chromosome 9 Open Frame 2</i>                     |
| SUSD2.                   | <i>Sushi Domain Containing 2</i>                     |
| haploReg V4.2.           | <i>Haploreg Versi 4.2</i>                            |
| UMN.                     | <i>Upper Motor Neuron</i>                            |
| LMN.                     | <i>Lower Motor Neuron</i>                            |
| ALSod.                   | <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Online Database</i> |
| eQTL.                    | <i>Expression Quantitative Trait Loci</i>            |
| CC.                      | <i>Citosin Citosin</i>                               |
| GA.                      | <i>Guanin Adenin</i>                                 |
| AA.                      | <i>Adenin Adenin</i>                                 |
| CA.                      | <i>Citosin Adenin</i>                                |
| TT.                      | <i>Timin Timin</i>                                   |
| TC.                      | <i>Timin Citosin</i>                                 |
| GC.                      | <i>Guanin Citosin</i>                                |
| GG.                      | <i>Guanin Guanin</i>                                 |
| AFR.                     | <i>Afrika</i>                                        |
| AMR.                     | <i>Amerika</i>                                       |
| EUR.                     | <i>Europa</i>                                        |
| SAS.                     | <i>South Asia Summit</i>                             |
| EAS.                     | <i>East Asia Summit</i>                              |
| MND.                     | <i>Motor Neuron Disease</i>                          |
| PLS.                     | <i>Primary Lateral Sclerosis</i>                     |
| PMA.                     | <i>Progressive Lateral Sclerosis</i>                 |
| SMA.                     | <i>Spinal Muscular Atrophy</i>                       |
| DNA.                     | <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                         |

|                   |                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| RNA.              | <i>Ribonucleic Acid</i>                                               |
| Alel              | Bentuk Variasi Dari Suatu Gen                                         |
| dbSNP func annot. | <i>Database Of Single Nucleotide Polymorphisms Anotasi Fungsional</i> |
| Ref.              | <i>Reference Allel</i>                                                |
| Alt.              | <i>Alternate Allel</i>                                                |



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

*Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) atau Sklerosis Lateral Amiotrofik merupakan salah satu kondisi kesehatan sistem saraf yang berpotensi mengakibatkan kelumpuhan. Penyakit ini mengganggu fungsi saraf dan otot tubuh. Akibatnya, hampir semua otot terganggu, kecuali gerakan mata (Rizal et al., 2019). ALS dikatakan sebagai penyakit neurodegeneratif sistem saraf pusat yang fatal, sulit dideteksi terutama pada tahap awal. (Feldman et al., 2022). Penyakit ALS juga dikenal dengan nama *motor neuron disease* (MND), penyakit *Charcot*, dan penyakit *Lou Gehrig*.

Kejadian ALS di dunia tercatat 1-2 kasus per 100.000 orang per tahunnya serta prevalensi sekitar 6 kasus per tahunnya (Feldman et al., 2022). Tingkat kejadian tahunan ALS di Negara Amerika Serikat dilaporkan rata-rata berkisar antara 1,08 – 2,20 per 100.000 orang-tahun (Wolfson et al., 2023). Sementara itu, prevalensi di Negara Afrika dilaporkan sebanyak 0,094- 1,24 per 100.000 orang-tahun. Selanjutnya prevalensi kejadian ALS di negara Eropa sendiri sebanyak 3,44 per tahun penduduk di Malta hingga 10,80 pertahun penduduk di Italia (Wolfson et al., 2023). Sementara itu, angka kejadian ALS di Indonesia masih jarang terjadi, namun pada tahun 2010 di wilayah Papua pernah ditemukan kejadian prevalensi ALS sebanyak 4.100 - 4.500 orang yang dimana telah menurun selama 30-35 tahun terakhir, prevalensinya tetap lebih tinggi dari pada rata-rata di dunia (Okumiya et al., 2014).

Faktor resiko dari ALS sendiri meliputi kebiasaan merokok, aktivitas fisik, paparan lingkungan dan pekerjaan, agen infeksius, genetika, asupan gizi, dinas militer serta trauma (Talbot et al., 2016). Salah satu faktor resiko ALS yang sudah disebutkan dalam penelitian Talbot et al (2016) yaitu genetika dimana penyakit tersebut dapat bersifat turun-temurun. Seperti dijelaskan yang ada dalam ayat Al Qur'an menegaskan bahwa pentingnya pewaris dan hubungan keluarga, seperti dalam potongan

Surah Al- Isra (17:31)

وَلَا تَقْتُلُوا أَوْلَادَكُمْ خَشْيَةً إِمْلَاقٍ ۖ نَحْنُ نَرْزُقُهُمْ وَإِيَّاكُمْ إِنَّ قَتْلَهُمْ كَانَ خِطْئًا كَبِيرًا

Artinya :

“Dan janganlah kamu membunuh anak-anakmu karena takut kemiskinan. Kami memberikan rezeki kepada mereka dan kepada kamu. Sesungguhnya membunuh mereka adalah dosa besar”.

Ayat diatas mengingatkan pentingnya menjaga generasi dan menyadari bahwa faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kehidupan termasuk kesehatan dapat diwariskan dari satu generasi kegenerasi berikutnya atau bersifat turun-temurun. Hal tersebut sesuai dengan penyakit genetik, termasuk ALS yang bersifat familial dapat bersifat genetik. Bioinformatika merupakan area penelitian yang menggabungkan ilmu komputer dan biologi (Allmer, 2014).

Ekspresi gen merupakan tahap penggunaan informasi pada DNA dengan tujuan untuk menggabungkan *messenger-RNA* (transkrip). Seiring dengan kemajuan teknologi yang berkembang pesat untuk menemukan kerentanan genomik masa kini memiliki bermacam kemudahan terkhususnya untuk mendeteksi variasi dan ekspresi gennya, sehingga dapat diketahui risiko genetik yang diwariskan sejak dini untuk dapat diupayakan dengan memeriksa struktur DNA dengan memanfaatkan penggunaan katalog *Genome -Wide Association* (GWAS) (Bush & Moore, 2012). Selain itu, basis data yang digunakan terdapat *Haploreg versi (4.2)*, *GTEx portal*, dan *Ensembl genom*.

Berdasarkan uraian di atas, Penelitian tentang identifikasi variasi dan ekspresi gen yang berhubungan dengan *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) menggunakan pendekatan bioinformatika masih sangat terbatas, terutama yang memanfaatkan data dari katalog GWAS. Berdasarkan informasi dari situs *ALSod*, jumlah gen yang teridentifikasi sebagai berisiko terhadap ALS melalui analisis GWAS masih relatif sedikit. Oleh karena itu, diperlukan studi lebih lanjut yang menggunakan basis data genomik untuk mengeksplorasi variasi genetik dan pola ekspresi gen secara lebih spesifik.

Pendekatan ini tidak hanya efisien dalam hal waktu dan biaya tetapi juga memiliki potensi untuk mengungkap gen-gen risiko baru yang dapat memperdalam pemahaman tentang mekanisme molekuler ALS.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Perumusan masalah berikut dapat dibuat berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan yaitu :

- 1.2.1 Apa saja gen yang beresiko pada penyakit ALS yang ditemukan dalam penelitian pada database Katalog GWAS?
- 1.2.2 Apakah terdapat hubungan antara variasi gen dengan ekspresi gen yang terdeteksi pada gen yang ditemukan pada data base GTEx portal?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi atau menemukan variasi gen yang berkaitan dengan ALS serta mengutamakan variasi gen yang ditemukan berdasarkan tingkat kerentanan melalui pemanfaatan basis data dengan Metode Bioinformatika.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Mengetahui gen beresiko dipenyakit ALS yang ditemukan dalam basis data dengan Pendekatan Bioinfomatika.
- 1.3.2.2 Mengetahui hubungan antara variasi genetik dengan ekspresi gen yang terdeteksi pada gen yang ditemukan di suatu jaringan tertentu.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu**

Membantu mengidentifikasi target molekuler spesifik yang terlibat dalam ALS, memungkinkan pengembangan obat yang lebih efektif dan tepat sasaran. Membantu menganalisis data genetik yang dapat mempercepat proses penemuan obat dengan mengidentifikasi jalur biologis yang relevan untuk target terapi.

#### 1.4.2 Manfaat Bagi Praktisi

Menambah informasi untuk dijadikan referensi maupun literatur pertimbangan dalam penemuan variasi gen menggunakan pendekatan bioinformatika.

#### 1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Membantu Masyarakat untuk lebih memahami adanya variasi genetik khususnya pada ALS.

### 1.5 Keaslian Penelitian

**Tabel 1. 1** Keaslian Penelitian

| <b>Nama Peneliti, Tahun</b> | <b>Judul Penelitian</b>                                                                                                         | <b>Metode Penelitian</b>  | <b>Hasil Penelitian</b>                                                                                                                                                                          | <b>Perbedaan dan persamaan penelitian</b>                       |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| (Fitri et al., 2024)        | Integrasi database genomik dan bioinformatika untuk mengidentifikasi variasi genomik <i>myasthenia gravis</i> di berbagai benua | Pendekatan bioinformatika | Hasil penelitian ini yaitu menemukan dua varian (rs2071591 dan rs231770) yang mempengaruhi ekspresi LTA di jaringan otot dan otak, sekaligus mempengaruhi ekspresi CTLA4 di jaringan sel testis. | Persamaan : metode yang digunakan<br>Perbedaan : jenis penyakit |
| (Kartikasari et al., 2023)  | Identifikasi Variasi Gen dan Ekspresi Gen Yang Berhubungan Dengan Anemia Aplastik Menggunakan Pendekatan                        | Pendekatan Bioinformatika | Hasil penelitian ini menemukan dua SNP rs1042151 dan rs28367832 Yang rentan terhadap anemia aplastic berdasarkan                                                                                 | Persamaan : metode yang digunakan<br>Perbedaan: Jenis penyakit  |

| Nama<br>Peneliti,<br>Tahun | Judul<br>Penelitian           | Metode<br>Penelitian | Hasil Penelitian                  | Perbedaan<br>dan<br>persamaan<br>penelitian |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
|                            | Genomik Dan<br>Bioinformatika |                      | ekspresi gen di<br>jaringan darah |                                             |

Berdasarkan uraian diatas, Penelitian tentang identifikasi variasi dan ekspresi gen yang berhubungan dengan *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) menggunakan pendekatan bioinformatika masih sangat terbatas, terutama yang memanfaatkan data dari katalog GWAS. Berdasarkan informasi dari situs *ALSod*, jumlah gen yang teridentifikasi sebagai berisiko terhadap ALS melalui analisis GWAS masih relatif sedikit. Oleh karena itu, diperlukan studi lebih lanjut yang menggunakan basis data genomik untuk mengeksplorasi variasi genetik dan pola ekspresi gen secara lebih spesifik. Pendekatan ini tidak hanya efisien dalam hal waktu dan biaya tetapi juga memiliki potensi untuk mengungkap gen-gen risiko baru yang dapat memperdalam pemahaman tentang mekanisme molekuler ALS.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ajrourd-Driss, S., & Siddique, T. (2015). Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(4), 679–684. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.08.010>
- Allmer, J. (2014). *miRNomics: MicroRNA Biology and Computational Analysis*. 1107, 333. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-748-8>
- Anurogo, D. (2013). *Diagnosis dan Manajemen Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 40(5), 352–356.
- Astuti, F., Capritasari, R., Iskardiyani, D., Alifiar, I., & Irham, L. M. (2023). Identifikasi Variasi Dan Ekspresi Gen Pada Stroke Iskemik Dengan Pendekatan Bioinformatika. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 23(1), 9–19. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v23i1.1302>
- Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., & Munsat, T. L. (2000). El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 1(5), 293–299. <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>
- Bush, W. S., & Moore, J. H. (2012). Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Computational Biology*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>
- Campbell, P. (2011). Interrogating the architecture of cancer genomes. *Genome Biology*, 12(S1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-s1-i4>
- Chidambaram, S. B., Anand, N., Varma, S. R., Ramamurthy, S., Vichitra, C., Sharma, A., Mahalakshmi, A. M., & Essa, M. M. (2024). Superoxide dismutase and neurological disorders. *IBRO Neuroscience Reports*, 16(January), 373–394. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.11.007>
- De Carvalho, M. (2020). Electrodiagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A

Review of Existing Guidelines. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 37(4), 294–298. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000682>

Decker, M. De, Zelina, P., Moens, T. G., Beckers, J., Contardo, M., Dittlau, K. S., Schoor, E. Van, Ronisz, A., Eggermont, K., Moisse, M., Chandran, S., Veldink, J. H., Thal, D. R., Bosch, L. Van Den, Pasterkamp, R. J., & Damme, P. Van. (2024). C21ORF2 mutations point towards primary cilia dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 1–14. <https://doi.org/10.1093/brain/awae331>

Deng, M., Wei, L., Zuo, X., Tian, Y., Xie, F., Hu, P., Zhu, C., Yu, F., Meng, Y., Wang, H., Zhang, F., Ma, H., Ye, R., Cheng, H., Du, J., Dong, W., Zhou, S., Wang, C., Wang, Y., ... Zhang, X. (2013). Genome-wide association analyses in Han Chinese identify two new susceptibility loci for amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 45(6), 697–700. <https://doi.org/10.1038/ng.2627>

Fagerberg, L., Hallstrom, B. M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., Habuka, M., Tahmasebpour, S., Danielsson, A., Edlund, K., Asplund, A., Sjoestedt, E., Lundberg, E., Szigartyo, C. A. K., Skogs, M., Ottosson Takanen, J., Berling, H., Tegel, H., Mulder, J., ... Uhlen, M. (2014). Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Molecular and Cellular Proteomics*, 13(2), 397–406. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>

Feldman, P. E. L., Spesialis, D., Madya, P., Goutman, S. A., Spesialis, D., Petri, S., Mazzini, P. L., Spesialis, D., Savelieff, M. G., Filsafat, D., Shaw, P. P. J., Orientale, P., & Raya, I. (2022). *Sklerosis lateral amiotrofik*.

Fitri, D., Irham, L. M., Sulistyani, N., Ma'ruf, M., Puspitaningrum, A. N., Adikusuma, W., Mazaya, M., & Chong, R. (2024). Integration of genomics database and bioinformatics to identify genome-wide variants for myasthenia gravis across multiple continents. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 5(August 2023), 100041. <https://doi.org/10.1016/j.bbii.2023.100041>

Geevasinga, N., Menon, P., Özdinler, P. H., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2016).

- Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 651–661. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.140>
- Georgouloupoulou, E., Gellera, C., Bragato, C., Sola, P., Chiari, A., Bernabei, C., & Mandrioli, J. (2010). A novel SOD1 mutation in a young amyotrophic lateral sclerosis patient with a very slowly progressive clinical course. *Muscle and Nerve*, 42(4), 596–597. <https://doi.org/10.1002/mus.21750>
- Hirokawa, N., Noda, Y., Tanaka, Y., & Niwa, S. (2009). Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(10), 682–696. <https://doi.org/10.1038/nrm2774>
- Hubbard, T., Barker, D., Birney, E., Cameron, G., Chen, Y., Clark, L., Cox, T., Cuff, J., Curwen, V., Down, T., Durbin, R., Eyraas, E., Gilbert, J., Hammond, M., Huminiecki, L., Kasprzyk, A., Lehvaslaiho, H., Lijnzaad, P., Melsopp, C., ... Clamp, M. (2002). The Ensembl genome database project. *Nucleic Acids Research*, 30(1), 38–41. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.38>
- Iannaccone, S. T. (1998). Spinal muscular atrophy. *International Pediatrics*, 13(2), 90–93.
- Ince, P. G., Evans, J., Knopp, M., Forster, G., Hamdalla, H. H. M., Wharton, S. B., & Shaw, P. J. (2003). Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*, 60(8), 1252–1258. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000058901.75728.4E>
- Irham, L. M., Adikusuma, W., Lolita, L., Puspitaningrum, A. N., Afief, A. R., Sarasmita, M. A., Dania, H., Khairi, S., Djalilah, G. N., Purwanto, B. D., & Chong, R. (2023). Investigation of susceptibility genes for chickenpox disease across multiple continents. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 33(October 2022), 101419. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101419>
- Jaarsma, D., Rognoni, F., Van Duijn, W., Verspaget, H. W., Haasdijk, E. D., & Holstege, J. C. (2001). CuZn superoxide dismutase (SOD1) accumulates in

vacuolated mitochondria in transgenic mice expressing amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutations. *Acta Neuropathologica*, 102(4), 293–305. <https://doi.org/10.1007/s004010100399>

Karle, K. N., Möckel, D., Reid, E., & Schöls, L. (2012). Axonal transport deficit in a KIF5A <sup>-/-</sup> mouse model. *Neurogenetics*, 13(2), 169–179. <https://doi.org/10.1007/s10048-012-0324-y>

Kartikasari, A. L. N., Wibowo, A. D. K., Prasetya, H. B., Malihi, L., Sulistyani, N., Irham, L. M., Adikusuma, W., Septama, A. W., Khair, R. El, & Satria, R. D. (2023). Identifikasi Variasi Gendan Ekspresi Gen yang Berhubungan dengan Anemia Aplastik Menggunakan Pendekatan Genomik dan Bioinformatika. *Lambung Farmasi, Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 4(2), 300–306.

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J. R., & Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 377(9769), 942–955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7)

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388–D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>

Kosaka, T., Fu, Y. J., Shiga, A., Ishidaira, H., Tan, C. F., Tani, T., Koike, R., Onodera, O., Nishizawa, M., Kakita, A., & Takahashi, H. (2012). Primary lateral sclerosis: Upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration - immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. *Neuropathology*, 32(4), 373–384. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01271.x>

Kuwabara, S., Sonoo, M., Komori, T., Shimizu, T., Hirashima, F., Inaba, A., Misawa, S., Hatanaka, Y., Kanai, K., Sawai, S., Iose, S., Hoshino, S., Kagamihara, Y., Kugio, Y., Awatsu, Y., Ichikawa, T., Yamada, H., Oishi, C., Ito, E., ... Sawada, M. (2008). Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: Frequency, extent, and specificity. *Muscle and*

*Nerve*, 37(4), 426–430. <https://doi.org/10.1002/mus.20949>

- Liu, Y.-T., Laurá, M., Hersheson, J., Horga, A., Jaunmuktane, Z., Brandner, S., Pittman, A., Hughes, D., Polke, J. M., Sweeney, M. G., Proukakis, C., Janssen, J. C., Auer-Grumbach, M., Zuchner, S., Shields, K. G., Reilly, M. M., & Houlden, H. (2014). Extended phenotypic spectrum of KIF5A mutations. *Neurology*, 83(7), 612–619. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000691>
- Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chió, A., Couratier, P., Mitchell, J. D., Swingler, R. J., & Beghi, E. (2008). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: New evidence and unsolved issues. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(1), 6–11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104828>
- Longinetti, E., & Fang, F. (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: An update of recent literature. *Current Opinion in Neurology*, 32(5), 771–776. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730>
- Mahdayana, I. D., & Hidayati, H. B. (2018). Terapi Farmakologi Nyeri pada Amyotrophic Lateral Sclerosis Pharmacology Therapy for Pain in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 1–14.
- Marin, B., Couratier, P., Arcuti, S., Copetti, M., Fontana, A., Nicol, M., Raymondeau, M., Logroscino, G., & Preux, P. M. (2016). Stratification of ALS patients' survival: a population-based study. *Journal of Neurology*, 263(1), 100–111. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7940-z>
- Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1918–1929. <https://doi.org/10.1111/ene.14393>
- Mathur, R., & Jha, A. K. (2020). Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior. *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*, December. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6>
- Morais, S., Raymond, L., Mairey, M., Coutinho, P., Brandão, E., Ribeiro, P.,

- Loureiro, J. L., Sequeiros, J., Brice, A., Alonso, I., & Stevanin, G. (2017). Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias. *European Journal of Human Genetics*, 25(11), 1217–1228. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.124>
- Murray, B. (2014). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 165–167. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00608-4>
- Okumiya, K., Wada, T., Fujisawa, M., Ishine, M., Garcia Del Saz, E., Hirata, Y., Kuzuhara, S., Kokubo, Y., Seguchi, H., Sakamoto, R., Manuaba, I., Watofa, P., Rantetampang, A. L., & Matsubayashi, K. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001-2012 survey results. *BMJ Open*, 4(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004353>
- Pant, D. C., Parameswaran, J., Rao, L., Loss, I., Chilukuri, G., Parlato, R., Shi, L., Glass, J. D., Bassell, G. J., Koch, P., Yilmaz, R., Weishaupt, J. H., Gennerich, A., & Jiang, J. (2022). ALS -linked KIF5A  $\Delta$ Exon27 mutant causes neuronal toxicity through gain-of-function . *EMBO Reports*, 23(8), 1–18. <https://doi.org/10.15252/embr.202154234>
- Puspitaningrum, A. N., Perwitasari, D. A., Adikusuma, W., Djalilah, G. N., Dania, H., Maliza, R., Faridah, I. N., Sarasmita, M. A., Rezadhini, M., Cheung, R., & Irham, L. M. (2022). Integration of genomic databases and bioinformatic approach to identify genomic variants for sjogren's syndrome on multiple continents. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, 19(2), 71. <https://doi.org/10.12928/mf.v19i2.23706>
- Rizal, A., Perdana, H. F., & Suratman, F. Y. (2019). Pengembangan Sistem Pengendali Kursor Menggunakan Sinyal Elektrokulogram (EOG). *JTIM: Jurnal Teknologi Informasi Dan Multimedia*, 1(2), 143–149. <https://doi.org/10.35746/jtim.v1i2.19>
- Saberi, S., Stauffer, J. E., Schulte, D. J., & Ravits, J. (2015). Neuropathology of

- Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurologic Clinics*, 33(4), 855–876. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.012>
- Saez-Atienzar, S., Dalgard, C. L., Ding, J., Chiò, A., Alba, C., Hupalo, D. N., Wilkerson, M. D., Bowser, R., Pioro, E. P., Bedlack, R., & Traynor, B. J. (2020). Identification of a pathogenic intronic KIF5A mutation in an ALS-FTD kindred. *Neurology*, 95(22), 1015–1018. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011064>
- Sardi, A. (2022). Bioinformatics: Challenges in Integrating Biological Information. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(4), 1297–1301. <https://doi.org/10.29303/jbt.v22i4.4346>
- Shallis, R. M., Ahmad, R., & Zeidan, A. M. (2018). Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *European Journal of Haematology*, 101(6), 711–720. <https://doi.org/10.1111/ejh.13153>
- Sugahara, T., Yamashita, Y., Shinomi, M., Yamanoha, B., Iseki, H., Takeda, A., Okazaki, Y., Hayashizaki, Y., Kawai, K., Suemizu, H., & Andoh, T. (2007). Isolation of a novel mouse gene, mSVS-1/SUSD2, reversing tumorigenic phenotypes of cancer cells in vitro. *Cancer Science*, 98(6), 900–908. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00466.x>
- Tabassum Khan, N. (2018). The Emerging Role of Bioinformatics in Biotechnology. *Journal of Biotechnology and Biomedical Science*, 1(3), 13–24. <https://doi.org/10.14302/issn.2576-6694.jbbs-18-2173>
- Talbott, E. O., Malek, A. M., & Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 138). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6>
- The GTEx Consortium. (2013). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project The GTEx Consortium\* Abstract. *Database: National Center for Biomedical Information*, 45(6), 580–585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>.The
- Van Damme, P., Dewil, M., Robberecht, W., & Van Den Bosch, L. (2006).

Excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegenerative Diseases*, 2(3–4), 147–159. <https://doi.org/10.1159/000089620>

Wang, Z., Iida, A., Miyake, N., Nishiguchi, K. M., Fujita, K., Nakazawa, T., Alswaid, A., Albalwi, M. A., Kim, O. H., Cho, T. J., Lim, G. Y., Isidor, B., David, A., Rustad, C. F., Merckoll, E., Westvik, J., Stattin, E. L., Grigelioniene, G., Kou, I., ... Ikegawa, S. (2016). Axial spondylometaphyseal dysplasia is caused by C21orf2 mutations. *PLoS ONE*, 11(3), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150555>

Ward, L. D., & Kellis, M. (2012). HaploReg: A resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research*, 40(D1), 930–934. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>

Westra, H. J., & Franke, L. (2014). From genome to function by studying eQTLs. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1842(10), 1896–1902. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.04.024>

Wolfson, C., Gauvin, D. E., Ishola, F., & Oskoui, M. (2023). Global Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Neurology*, 101(6), E613–E623. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207474>

Zelina, P., de Ruiter, A. A., Kolsteeg, C., van Ginneken, I., Vos, H. R., Supiot, L. F., Burgering, B. M. T., Meye, F. J., Veldink, J. H., van den Berg, L. H., & Pasterkamp, R. J. (2024). ALS-associated C21ORF2 variant disrupts DNA damage repair, mitochondrial metabolism, neuronal excitability and NEK1 levels in human motor neurons. *Acta Neuropathologica Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01852-6>

Zloh, M., & Kirton, S. B. (2018). The benefits of in silico modeling to identify possible small-molecule drugs and their off-target interactions. *Future Medicinal Chemistry*, 10(4), 423–432. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0151>



# LAMPIRAN

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Surat Tidak Melakukan Etik Penelitian

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH GOMBONG</b><br><b>FAKULTAS ILMU KESEHATAN</b><br><b>PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA</b><br>Jl. Yos Sudarso No. 461 Gombong, Kebumen 54412 Telp./Fax. (0287) 472433, 473750<br>Website : <a href="http://www.unimugo.ac.id">www.unimugo.ac.id</a> E-mail : <a href="mailto:sifarmasi@unimugo.ac.id">sifarmasi@unimugo.ac.id</a> | No Seri: 02.SRT/SPTEK/2025<br>                                                                      |
| <b>SURAT PERNYATAAN</b><br><b>TIDAK MELAKUKAN ETIK PENELITIAN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gombong, 14 Maret 2025                                                                                                                                                                 |
| <p><i>Assalamu'alaikum wr wb</i></p> <p>Saya yang bertanda tangan dibawah ini:</p> <p>Nama : DIAH KURNIASIH</p> <p>NIM : 2021050009</p> <p>Prodi : Farmasi Program Sarjana</p> <p>Judul skripsi : IDENTIFIKASI VARIASI DAN EKSPRESI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA</p> <p>Menerangkan bahwa penelitian yang saya lakukan tidak bersinggungan dengan subyek yang berkaitan dengan manusia ataupun hewan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya dan untuk dipergunakan sebagai salah satu persyaratan ujian hasil penelitian (<i>skripsi</i>). Terimakasih.</p> <p><i>Wassalamu'alaikum wr wb</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                        |
| <p>Peneliti</p> <br>DIAH KURNIASIH<br>NIM. 2021050009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Mengetahui,</p> <p>Dosen Pembimbing Utama</p> <br>apt. Dwiki Fitri, M.Farm<br>NIDN. 0603019901 |

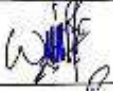
## Lampiran 2. Lembar Bimbingan

|                                                                                   |                                             |             |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|-------------------|
|  | <b>UNIVERSITAS<br/>MUHAMMADIYAH GOMBONG</b> | Nomor       | : PDN-SKP/12/005  |
|                                                                                   |                                             | Revisi ke   | : 02              |
|                                                                                   |                                             | Tgl. Terbit | : 18 Agustus 2020 |
|                                                                                   |                                             | Halaman     |                   |

Nama mahasiswa : DIAN KURNIASIH NIM

: C1021050009

Nama Pembimbing : Apt. Dwi Eka M Farm (Pembimbing 1)

| Tanggal Bimbingan | Topik/Materi Bimbingan                   | Paraf Mahasiswa                                                                       | Paraf Pembimbing                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 21/9              | Pengantar judul, pengembangan penelitian |    |    |
| 11/10-24          | Revisi BAB I                             |    |    |
| 18/10-24          | Acc BAB I                                |   |   |
| 24/10-24          | Revisi BAB II                            |  |  |
| 29/10-24          | Acc dengan rev. BAB II, lampiran III     |  |  |
| 13/11-24          | ACC BAB II dan bimbingan BAB III         |  |  |
| 22/11-24          | ACC BAB III                              |  |  |
| 17/02-25          | Konsultasi Hasil                         |  |  |
| 20/02-25          | Revisi BAB 4                             |  |  |

Gombong, 06 Bulan 12 Tahun 2020

Mengetahui  
Ketua Program Studi Farmasi  
  
Apt. Na'elaz Zukhruf M. Pharm.Sci  
NIDN : 0043119202

|                                                                                   |                                             |             |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|-------------------|
|  | <b>UNIVERSITAS<br/>MUHAMMADIYAH GOMBONG</b> | Nomor       | : PON-SKP/12/005  |
|                                                                                   |                                             | Revisi ke   | : 02              |
|                                                                                   |                                             | Tgl. Terbit | : 18 Agustus 2020 |
|                                                                                   |                                             | Halaman     |                   |

Nama mahasiswa : **DLAH KURNIASIH**  
 NIM : **C201102050009**  
 Pembimbing : **apt. Dwiki Fajri, M.Farm**

| Tanggal<br>Bimbingan | Topik/Materi Bimbingan | Paraf<br>Mahasiswa                                                                  | Paraf<br>Pembimbing                                                                 |
|----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 24/02-25             | Revisi Bab 9           |  |  |
| 27/02-28             | Revisi BAB 4 & 5       |  |  |
| 27/03-28             | Pro                    |  |  |
|                      |                        |                                                                                     |                                                                                     |
|                      |                        |                                                                                     |                                                                                     |
|                      |                        |                                                                                     |                                                                                     |
|                      |                        |                                                                                     |                                                                                     |
|                      |                        |                                                                                     |                                                                                     |
|                      |                        |                                                                                     |                                                                                     |

Gumbong, ... Bulan ... Tahun 2023

  
 Mengetahui  
 Kepala Jurusan Farmasi  
 apt. Dwiki Fajri, M.Farm.Sci  
 NIDN 501602020

|                                                                                   |                                             |             |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|------------------|
|  | <b>UNIVERSITAS<br/>MUHAMMADIYAH GOMBONG</b> | Nomor       | : PDN-SKP/12/005 |
|                                                                                   |                                             | Revisi ke   | : 02             |
|                                                                                   |                                             | Tgl. Terbit | 18 Agustus 2020  |
|                                                                                   |                                             | Halaman     |                  |

Nama mahasiswa : Diah Kurniasih  
 NIM : C2021050009  
 Nama Pembimbing : AP. Wahyu Ramatullah, M. Farm. (Pembimbing 2)

| Tanggal Bimbingan | Topik/Materi Bimbingan | Paraf Mahasiswa                                                                       | Paraf Pembimbing                                                                      |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 10/10-24          | Revisi Bab I           |    |    |
| 16/10-24          | Revisi Bab I           |    |    |
| 17/10-24          | ACC Bab I              |   |   |
| 23/10-24          | Bimbingan Bab II       |  |  |
| 29/10-24          | Revisi BAB II          |  |  |
| 14/11-24          | ACC BAB II             |  |  |
| 14/11-24          | Bimbingan BAB III      |  |  |
| 20/11-24          | ACC BAB III            |  |  |
| 5/3-25            | Revisi BAB 4 dan 5     |  |  |

Gombong, 18 Bulan 12 Tahun 2024

Mengetahui  
 Ketua Program Studi Farmasi  
  
 NIP. 19610101963001001 M. Pharma.Sci  
 NILN 0018109100



UNIVERSITAS  
MUHAMMADIYAH GOMBONG

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| Nomor       | : PDN-SKPI12/005  |
| Revisi ke   | : 02              |
| Tgl. Terbit | : 18 Agustus 2020 |
| Halaman     |                   |

Nama mahasiswa : DIAH KURNIASIH  
NIM : C20102050009  
Pembimbing : apt. Wahyu Rahmatulloh, M.Farm

| Tanggal Bimbingan | Topik/Materi Bimbingan | Paraf Mahasiswa | Paraf Pembimbing |
|-------------------|------------------------|-----------------|------------------|
| 1/03-2025         | Revisi BAB 4 dan 5     |                 |                  |
| 2/03-2025         | Revisi BAB 4 dan 5     |                 |                  |
| 14/04-2025        | Revisi BAB 4-5         |                 |                  |
|                   |                        |                 |                  |
|                   |                        |                 |                  |
|                   |                        |                 |                  |
|                   |                        |                 |                  |
|                   |                        |                 |                  |
|                   |                        |                 |                  |

Gombong, ..... Bulan ..... Tahun 2025



### Lampiran 3. Surat Pernyataan Cek Similarity/Plagiasi

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH GOMBONG</b><br/><b>PERPUSTAKAAN</b><br/>Jl. Yos Sudarso No. 461, Telp./Fax. (0287) 472433 GOMBONG, 54412<br/>Website : <a href="https://library.unimugo.ac.id/">https://library.unimugo.ac.id/</a><br/>E-mail : <a href="mailto:lib.unimugo@gmail.com">lib.unimugo@gmail.com</a></p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**SURAT PERNYATAAN CEK SIMILARITY/PLAGIASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

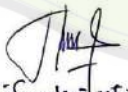
Nama : Sawiji, M.Sc  
NIK : 96009  
Jabatan : Kepala UPT Perpustakaan, Multimedia, SIM, dan IT

Menyatakan bahwa karya tulis di bawah ini **sudah lolos** uji cek similarity/plagiasi:

Judul : Identifikasi Variasi Dan Ekpresi Gen Yang Berhubungan Dengan *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) Menggunakan Pendekatan Bioinformatika  
Nama : Diah Kurniasih  
NIM : 2021050009  
Program Studi : Farmasi program sarjana  
Hasil Cek : 10 %

Gombong, 11 April 2025

Pustakawan

  
(Diah Kurniasih, ....)

Mengetahui,

Kepala UPT Perpustakaan, Multimedia, SIM, dan IT

  
(Sawiji, M.Sc)

**Lampiran 4.** Hasil analisis SNP yang ditemukan pada database katalog GWAS

| No | SNP         | <i>p</i> -value       | No | SNP         | <i>p</i> -value       |
|----|-------------|-----------------------|----|-------------|-----------------------|
| 1  | rs2453555   | 1 x 10 <sup>-43</sup> | 27 | rs75087725  | 3 x 10 <sup>-10</sup> |
| 2  | rs2453555   | 1 x 10 <sup>-41</sup> | 28 | rs10463311  | 3 x 10 <sup>-10</sup> |
| 3  | rs3849943   | 4 x 10 <sup>-30</sup> | 29 | rs17785991  | 3 x 10 <sup>-10</sup> |
| 4  | rs12608932  | 3 x 10 <sup>-25</sup> | 30 | rs616147    | 4 x 10 <sup>-10</sup> |
| 5  | rs12608932  | 9 x 10 <sup>-25</sup> | 31 | rs10463311  | 4 x 10 <sup>-10</sup> |
| 6  | rs3849943   | 3 x 10 <sup>-23</sup> | 32 | rs17785991  | 4 x 10 <sup>-10</sup> |
| 7  | rs3849943   | 4 x 10 <sup>-19</sup> | 33 | rs3849943   | 6 x 10 <sup>-10</sup> |
| 8  | rs80265967  | 4 x 10 <sup>-18</sup> | 34 | rs58854276  | 7 x 10 <sup>-10</sup> |
| 9  | rs7019351   | 3 x 10 <sup>-15</sup> | 35 | rs11061269  | 8 x 10 <sup>-10</sup> |
| 10 | rs12973192  | 4 x 10 <sup>-15</sup> | 36 | rs3849942   | 8 x 10 <sup>-10</sup> |
| 11 | rs229195    | 9 x 10 <sup>-15</sup> | 37 | rs1605070   | 2 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 12 | rs229194    | 9 x 10 <sup>-15</sup> | 38 | rs9329300   | 2 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 13 | rs12145183  | 2 x 10 <sup>-14</sup> | 39 | rs9977018   | 2 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 14 | rs75087725  | 2 x 10 <sup>-14</sup> | 40 | rs8141797   | 2 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 15 | rs12608932  | 3 x 10 <sup>-14</sup> | 41 | rs139550538 | 2 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 16 | rs113247976 | 7 x 10 <sup>-13</sup> | 42 | rs4075094   | 2 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 17 | rs8141797   | 1 x 10 <sup>-12</sup> | 43 | rs9327881   | 5 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 18 | rs631312    | 3 x 10 <sup>-12</sup> | 44 | rs1419311   | 5 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 19 | rs9275477   | 4 x 10 <sup>-12</sup> | 45 | rs74654358  | 5 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 20 | rs9275477   | 6 x 10 <sup>-12</sup> | 46 | rs517339    | 6 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 21 | rs113247976 | 1 x 10 <sup>-11</sup> | 47 | rs2814707   | 7 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 22 | rs75087725  | 3 x 10 <sup>-11</sup> | 48 | rs62333164  | 7 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 23 | rs3849942   | 5 x 10 <sup>-11</sup> | 49 | rs7117082   | 8 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 24 | rs631312    | 5 x 10 <sup>-11</sup> | 50 | rs34517613  | 8 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 25 | rs12608932  | 3 x 10 <sup>-10</sup> | 51 | rs517339    | 8 x 10 <sup>-9</sup>  |
| 26 | rs35714695  | 3 x 10 <sup>-10</sup> |    |             |                       |

## Lampiran 5. Hasil Analisis Database Haploreg

← → ↻ pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php

Update 2015.11.05: Version 4.1 GWAS and eQTL have been updated; a simpler pruning strategy is applied when combining GWAS and GRASP QTL hits are provided.

Update 2015.09.16: Version 4.0 now includes many recent eQTL results including the GTEx pilot, four different options for defining enhancers using Roadmap Epigenomics data, and a complete set of source files for download and local analysis. Older versions available: [v3](#), [v2](#), [v1](#).

Update 2023.04.29: Version 4.2 released. Parts of the site may still not work correctly - please email haploreg (at) mit.edu for support.

[Build Query](#) [Set Options](#) [Documentation](#)

Use one of the three methods below to enter a set of variants. If an  $r^2$  threshold is specified (see the Set Options tab), results for each variant will be shown in a separate table along with other variants in LD. If  $r^2$  is set to NA, only queried variants will be shown, together in one table.

Query (comma-delimited list of rsIDs OR a single region as chrN:start-end) or, upload a text file (one refSNP ID per line) or, select a GWAS

Query SNP: **rs113247976** and variants with  $r^2 \geq 0.8$

| chr | pos (hg38) | LD (r <sup>2</sup> ) | variant | Ref Alt | AFR freq | AMR freq | ASN freq | EUR freq | siPly cons | Promoter histone marks    | Enhancer histone marks | DNAse            | Proteins bound     | Motifs changed   | NHGRI/EBI GWAS hits | GRASP QTL hits | Selected eQTL hits | GENCODE genes | dbSNP func annot |
|-----|------------|----------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|------------|---------------------------|------------------------|------------------|--------------------|------------------|---------------------|----------------|--------------------|---------------|------------------|
| 12  | 57581917   | 1                    | 1       | C T     | 0.00     | 0.01     | 0.00     | 0.03     |            |                           | LIV                    |                  |                    | 4 altered motifs |                     |                | 1 hit              | KIF5A         | missense         |
| 22  | 34139262   | 1                    | 1       | G A     | 0.17     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | 5 tissues: PLCNT          |                        |                  | AP-4               |                  | 5 hits              | 16 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 34142651   | 1                    | 1       | G A     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 15 tissues: O/BLO         |                        |                  | ELF1,PRDM1,Smad    |                  | 3 hits              | 20 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 34143707   | 1                    | 1       | G A     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 13 tissues:               |                        |                  |                    |                  |                     | 16 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24146513   | 1                    | 1       | C T     | 0.00     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 21 tissues: 10 tissues:   | 45 tissues:            | 5 bound proteins | Elk,STAT           |                  |                     | 20 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24157567   | 1                    | 1       | G A     | 0.12     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | 18 tissues:               | 16 tissues:            |                  | COS,Paix           |                  | 5 hits              | 18 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24156693   | 1                    | 1       | G A     | 0.00     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 10 tissues: PLCNT,MUS,MUS |                        |                  | 7 altered motifs   |                  |                     | 19 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24156667   | 1                    | 1       | G A     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 10 tissues:               |                        |                  | NF- $\kappa$ B     |                  |                     | 17 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24160634   | 1                    | 1       | G A     | 0.12     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | 7 tissues:                |                        |                  |                    |                  |                     | 15 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24164206   | 1                    | 1       | C G     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 6 tissues: KID            |                        |                  | CACD,OLUNRGF       |                  |                     | 10 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24166609   | 1                    | 1       | G T     | 0.00     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 6 tissues:                |                        |                  | 7 altered motifs   |                  |                     | 20 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24170032   | 1                    | 1       | C T     | 0.00     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 7 tissues: PLCNT          |                        |                  | 4 altered motifs   |                  |                     | 18 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24170611   | 1                    | 1       | G A     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 9 tissues: PLCNT          |                        |                  | RHLH40,CTCF        |                  |                     | 17 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24174804   | 1                    | 1       | G A     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 10 tissues: 4 tissues:    |                        |                  | LBP-1,Naeog,VDR    |                  |                     | 17 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24175884   | 0.87                 | 1       | G A     | 0.00     | 0.03     | 0.00     | 0.05     |            | 7 tissues: HRT,OVRY       |                        |                  | 10 altered motifs  |                  |                     | 17 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24176068   | 1                    | 1       | G A     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 7 tissues: HRT            |                        |                  | 4 altered motifs   |                  |                     | 17 hits        | CABIN1             | intronic      |                  |
| 22  | 24175935   | 1                    | 1       | C T     | 0.03     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 5 tissues:                |                        |                  | OR                 |                  |                     | 17 hits        | 12bp 3' of CABIN1  |               |                  |
| 22  | 24181236   | 0.84                 | 1       | A G     | 0.00     | 0.03     | 0.00     | 0.04     |            | 14 tissues: 18 tissues:   | 5 bound proteins       |                  | Ra21               |                  |                     | 17 hits        | 22bp 5' of SUSO2   |               |                  |
| 22  | 24184413   | 1                    | 1       | G C     | 0.21     | 0.09     | 0.11     | 0.05     |            | 5 tissues:                |                        |                  | 5 altered motifs   |                  |                     | 13 hits        | SUSO2              | intronic      |                  |
| 22  | 24185229   | 1                    | 1       | C T     | 0.12     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | IPSC, URST                |                        |                  | BDP1,EBF,Sm34c,29  |                  |                     | 17 hits        | SUSO2              | synonymous    |                  |
| 22  | 24188073   | 1                    | 1       | A G     | 0.18     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | ESDR, SKIN, PLCNT         | IPSC                   |                  | AP-2rap,Bgr-1,Nrf1 | 1 hit            | 3 hits              | 18 hits        | SUSO2              | missense      |                  |
| 22  | 24191859   | 0.92                 | 0.97    | T C     | 0.21     | 0.09     | 0.11     | 0.05     |            | LNS, FAT, SKIN            | LNO                    |                  | 4 altered motifs   |                  |                     | 14 hits        | 2 hit 3' of SUSO2  |               |                  |
| 22  | 24194081   | 0.95                 | 0.97    | G C     | 0.07     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | 6 tissues:                | ESDR,ESC,PLCNT         |                  | Mu1,Myf            |                  |                     | 17 hits        | 5 hit 3' of SUSO2  |               |                  |
| 22  | 24196625   | 0.95                 | 0.97    | C T     | 0.07     | 0.08     | 0.11     | 0.05     |            | 11 tissues:               |                        |                  | 17 altered motifs  |                  |                     | 17 hits        | 7 hit 3' of SUSO2  |               |                  |
| 22  | 24196684   | 0.95                 | 0.97    | C T     | 0.06     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 11 tissues:               |                        |                  | 17 altered motifs  |                  |                     | 17 hits        | 9 hit 3' of SUSO2  |               |                  |
| 22  | 24196673   | 0.95                 | 0.97    | A G     | 0.06     | 0.07     | 0.11     | 0.05     |            | 11 tissues:               |                        |                  | 17 altered motifs  |                  |                     | 17 hits        | 12bp 2' of         |               |                  |

pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php

Google Chrome isn't your default browser [Set as default](#)

and a complete set of source files for download and local analysis. Older versions available: [v1](#), [v2](#), [v1](#)

**Update 2023.04.29:** Version 4.2 released. Parts of the site may still not work correctly - please email haploreg (at) mit.edu for support.

[Build Query](#) [Set Options](#) [Documentation](#)

Use one of the three methods below to enter a set of variants. If an  $r^2$  threshold is specified (see the Set Options tab), results for each variant will be shown in a separate table along with other variants in LD. If  $r^2$  is set to NA, only queried variants will be shown, together in one table.

Query (comma-delimited list of rsIDs OR a single region as chrN:start-end):

or, upload a text file (one refSNP ID per line): [Choose File](#) No file chosen

or, select a GWAS:

[Submit](#)

Query SNP: **rs75087725** and variants with  $r^2 \geq 0.8$

| chr | pos (hg38) | LD (r) | LD (D) | variant           | Ref | Alt | AFR  | AMR  | ASN  | EUR  | SIPhy | Promoter      | Enhancer      | DNAse | Proteins | Motifs  | NIHRE/EBI | GRASP QTL | Selected eQTL | GENCODE | dbSNP      |
|-----|------------|--------|--------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|-------|---------------|---------------|-------|----------|---------|-----------|-----------|---------------|---------|------------|
|     |            |        |        |                   |     |     | freq | freq | freq | freq | cons  | histone marks | histone marks |       | bound    | changed | GWAS hits | hits      | hits          | genes   | func annot |
| 21  | 44323224   | 1      | 1      | <b>rs75087725</b> | C   | A   | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 |       | Promoter      | Enhancer      |       |          |         |           |           |               | C21orf2 | rs75087725 |

pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php

Google Chrome isn't your default browser [Set as default](#)

and a complete set of source files for download and local analysis. Older versions available: [v1](#), [v2](#), [v1](#)

**Update 2023.04.29:** Version 4.2 released. Parts of the site may still not work correctly - please email haploreg (at) mit.edu for support.

[Build Query](#) [Set Options](#) [Documentation](#)

Use one of the three methods below to enter a set of variants. If an  $r^2$  threshold is specified (see the Set Options tab), results for each variant will be shown in a separate table along with other variants in LD. If  $r^2$  is set to NA, only queried variants will be shown, together in one table.

Query (comma-delimited list of rsIDs OR a single region as chrN:start-end):

or, upload a text file (one refSNP ID per line): [Choose File](#) No file chosen

or, select a GWAS:

[Submit](#)

Query SNP: **rs80265967** and variants with  $r^2 \geq 0.8$

| chr | pos (hg38) | LD (r) | LD (D) | variant           | Ref | Alt | AFR  | AMR  | ASN  | EUR  | SIPhy | Promoter      | Enhancer      | DNAse | Proteins | Motifs  | NIHRE/EBI | GRASP QTL | Selected eQTL | GENCODE | dbSNP      |
|-----|------------|--------|--------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|-------|---------------|---------------|-------|----------|---------|-----------|-----------|---------------|---------|------------|
|     |            |        |        |                   |     |     | freq | freq | freq | freq | cons  | histone marks | histone marks |       | bound    | changed | GWAS hits | hits      | hits          | genes   | func annot |
| 21  | 31967290   | 1      | 1      | <b>rs80265967</b> | A   | C   | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |       | Promoter      | Enhancer      |       |          |         |           |           |               | SCD1    | rs80265967 |

## Lampiran 6. Hasil Analisis Database GTEX Portal

gtxportalorg/home/gene/SOD1#eQTLblock

Copy CSV Search: Show 10 entries

| Gencode Id         | Gene Symbol | Variant Id             | SNP                 | P-Value | NES  | Tissue             | Actions          |
|--------------------|-------------|------------------------|---------------------|---------|------|--------------------|------------------|
| ENSG00000142168.15 | SOD1        | chr21_31682579_G_A_b38 | rs4998557<br>dbSNP  | 1.1e-17 | 0.25 | Esophagus - Mucosa | eQTL violin plot |
| ENSG00000142168.15 | SOD1        | chr21_31664078_T_G_b38 | rs10432782<br>dbSNP | 1.4e-17 | 0.26 | Esophagus - Mucosa | eQTL violin plot |
| ENSG00000142168.15 | SOD1        | chr21_31686430_C_T_b38 | rs66836452<br>dbSNP | 1.1e-16 | 0.25 | Esophagus - Mucosa | eQTL violin plot |
| ENSG00000142168.15 | SOD1        | chr21_31725761_C_T_b38 | rs7283156<br>dbSNP  | 1.5e-16 | 0.25 | Esophagus - Mucosa | eQTL violin plot |
| ENSG00000142168.15 | SOD1        | chr21_31724554_T_C_b38 | rs11088186<br>dbSNP | 1.5e-16 | 0.25 | Esophagus - Mucosa | eQTL violin plot |
| ENSG00000142168.15 | SOD1        | chr21_31723502_T_C_b38 | rs8133663<br>dbSNP  | 3.3e-16 | 0.24 | Esophagus - Mucosa | eQTL violin plot |

Top  
Bulk Tissue Expression  
Single Cell Expression  
Exon Expression  
Single-Tissue eQTLs  
Single-Tissue sQTLs  
Single-Tissue lQTLs  
Single-Tissue iQTLs

gtxportalorg/home/gene/KIF5A

Significant Single-Tissue eQTLs for KIF5A (ENSG00000155980.13) in all tissues  
Data Source: GTEx Analysis Release V10 (dbGaP Accession phs000424.v10.p2)

Copy CSV Search: Show 10 entries

| Gencode Id         | Gene Symbol | Variant Id             | SNP                 | P-Value | NES   | Tissue   | Actions          |
|--------------------|-------------|------------------------|---------------------|---------|-------|----------|------------------|
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57749071_C_A_b38 | rs2069506<br>dbSNP  | 1.9e-7  | -0.18 | Thyroid  | eQTL violin plot |
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57750882_C_T_b38 | rs2069502<br>dbSNP  | 2.2e-7  | -0.18 | Thyroid  | eQTL violin plot |
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57752936_A_C_b38 | rs2072052<br>dbSNP  | 2.2e-7  | -0.18 | Thyroid  | eQTL violin plot |
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57582170_G_C_b38 | rs10783834<br>dbSNP | 2.7e-7  | -0.18 | Thyroid  | eQTL violin plot |
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57582864_C_G_b38 | rs2888334<br>dbSNP  | 2.7e-7  | -0.18 | Thyroid  | eQTL violin plot |
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57527405_C_T_b38 | rs1284605<br>dbSNP  | 3.5e-7  | 0.36  | Pancreas | eQTL violin plot |
| ENSG00000155980.13 | KIF5A       | chr12_57745470_C_G_b38 | rs35187428<br>dbSNP | 4.8e-7  | -0.18 | Thyroid  | eQTL violin plot |

Top  
Bulk Tissue Expression  
Single Cell Expression  
Exon Expression  
Single-Tissue eQTLs  
Single-Tissue sQTLs  
Single-Tissue lQTLs  
Single-Tissue iQTLs

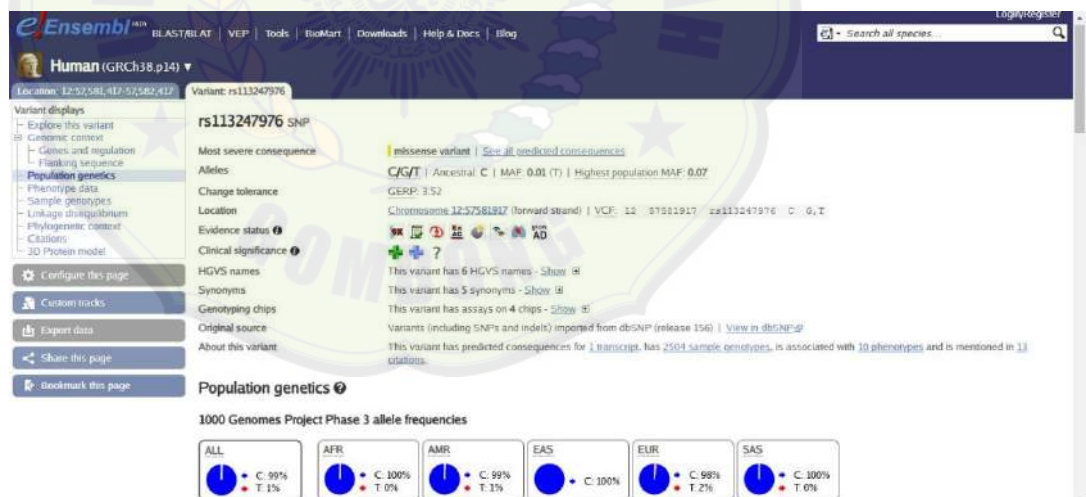
show desktop

Significant Single-Tissue eQTLs for SUSD2 (ENSG00000099994.11) in all tissues

Data Source: GTEx Analysis Release V10 (dbGaP Accession phs000424.v10.p2)

| Copy               | CSV         | Search: <input type="text"/> |                      |         | Show <input type="text" value="10"/> entries |                              |                  |
|--------------------|-------------|------------------------------|----------------------|---------|----------------------------------------------|------------------------------|------------------|
| Gencode Id         | Gene Symbol | Variant Id                   | SNP                  | P-Value | NES                                          | Tissue                       | Actions          |
| ENSG00000099994.11 | SUSD2       | chr22_24175884_G_A_b38       | rs75303441<br>dbSNP  | 5.6e-58 | 1.0                                          | Cells - Cultured fibroblasts | eQTL violin plot |
| ENSG00000099994.11 | SUSD2       | chr22_24060914_T_C_b38       | rs117447789<br>dbSNP | 3.0e-56 | 1.1                                          | Cells - Cultured fibroblasts | eQTL violin plot |
| ENSG00000099994.11 | SUSD2       | chr22_24093236_T_A_b38       | rs75787092<br>dbSNP  | 3.0e-56 | 1.1                                          | Cells - Cultured fibroblasts | eQTL violin plot |
| ENSG00000099994.11 | SUSD2       | chr22_24181236_G_A_b38       | rs117587385<br>dbSNP | 3.0e-56 | 1.1                                          | Cells - Cultured fibroblasts | eQTL violin plot |
| ENSG00000099994.11 | SUSD2       | chr22_24039506_A_G_b38       | rs5760186<br>dbSNP   | 2.9e-54 | 0.81                                         | Cells - Cultured             | eQTL violin      |

## Lampiran 7. Hasil Analisis Ensembl Genome



Ensembl<sup>GENE</sup> BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

Human (GRCh38.p14) Variant: rs75087725

Variant displays

- Explore this variant
  - Genomic context
  - Genes and regulation
  - Flanking sequence
  - Population genetics
  - Phenotype data
  - Sample genotypes
  - Linkage disequilibrium
  - Phylogenetic context
  - Citations
  - 3D Protein model
- Configure this page
- Custom tracks
- Export data
- Share this page
- Bookmark this page

rs75087725 SNP

Most severe consequence: missense variant | [See all predicted consequences](#)

Alleles: C/A | Ancestral: C | Highest population MAF: 0.02

GERP: -1.94

Location: Chromosome 21:44333234 (forward strand) | VCF: 21 44333234 4475087725 C A

Co-located variant: COSMIC COSV09053872

Evidence status:

Clinical significance:

HGVs names: This variant has 7 HGVs names - [Show](#)

Synonyms: This variant has 2 synonyms - [Show](#)

Genotyping chips: This variant has assays on 4 chips - [Show](#)

Original source: Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#)

About this variant: This variant has predicted consequences for 3 transcripts, 1 regulatory feature, has 2504 sample genotypes, is associated with 5 phenotypes and is mentioned in 11 citations.

Description from SNPedia: Originally reported in 2016 as a minor risk factor for ALS, and subsequently replicated in at least two other studies, including [PMID:29566293] in which the odds ratio for rs75087725(A) was 1.67 (CI 1.46-1.91, p=2x10-e-14).

Explore this variant

Ensembl<sup>GENE</sup> BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

Human (GRCh38.p14) Variant: rs80265967

Variant displays

- Explore this variant
  - Genomic context
  - Genes and regulation
  - Flanking sequence
  - Population genetics
  - Phenotype data
  - Sample genotypes
  - Linkage disequilibrium
  - Phylogenetic context
  - Citations
  - 3D Protein model
- Configure this page
- Custom tracks
- Export data
- Share this page
- Bookmark this page

rs80265967 SNP

Most severe consequence: missense variant | [See all predicted consequences](#)

Alleles: A/C/T | Ancestral: A | Highest population MAF: 0.01

Location: Chromosome 21:31867290 (forward strand) | VCF: 21 31867290 4475065967 A C,T

Co-located variants: COSMIC COSV104532854 | HGMD-PUBLIC CM051182, CM081681

Evidence status:

Clinical significance:

HGVs names: This variant has 10 HGVs names - [Show](#)

Synonyms: This variant has 6 synonyms - [Show](#)

Genotyping chips: This variant has assays on: HumanCoreExome-12, Illumina\_HumanOmni1-Quad, Illumina\_ExomeChip

Original source: Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#)

About this variant: This variant has predicted consequences for 2 transcripts, has 204 sample genotypes, is associated with 2 phenotypes and is mentioned in 17 citations.

Description from SNPedia: rs80265967, also known as D90A or less commonly Asp90Ala, is a mutation in the superoxide dismutase 1 SOD1 gene. [Show](#)

Explore this variant