

Analisis SNP dan mRNA DTNBP1 (rs2619522 dan rs2619528): Tinjauan Kadar Disbindin, Snapin, Glutamat, dan Agregasi Platelet pada Skizofrenia = Analysis of DTNBP1 SNP and mRNA (rs2619522 and rs2619528): Its Effects on Dysbindin, Snapin, Glutamate Levels and Platelet Aggregation in Schizophrenia

Made Ananda Krisna, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920556482&lokasi=lokal>

Abstrak

Gen DTNBP1 yang mengkode dysbindin merupakan gen kerentanan skizofrenia. Kehadiran alel alternatif SNP rs2619522 dan rs2619528 DTNBP1 secara signifikan lebih sering diidentifikasi pada pasien skizofrenia dari beberapa populasi, termasuk populasi Indonesia. Diperkirakan kedua SNP tersebut dapat menyebabkan penurunan ekspresi DTNBP1, yang menyebabkan gangguan homeostasis neurotransmitter di neuron. Oleh karena itu, kami mengevaluasi efek SNP rs2619522 dan rs2619528 DTNBP1 terhadap ekspresinya pada pasien skizofrenia. Evaluasi dilakukan pada spesimen platelet yang telah dianggap sebagai model neuron karena kemiripannya dengan neuron dalam mekanisme eksositosis vesikel. Selain itu, juga dilakukan evaluasi terhadap ekspresi snapin platelet, protein yang mengalami ko-ekspresi dengan dysbindin, serta kemampuan eksositosis granula delta melalui uji agregasi platelet. Sebanyak 50 pasien skizofrenia dan 10 subjek sehat berpartisipasi dalam penelitian. Penentuan genotipe dilakukan dengan metode PCR-RFLP. Profil ekspresi platelet yang diperiksa terdiri dari tingkat ekspresi mRNA DTNBP1 dan konsentrasi dysbindin dan snapin. Tingkat ekspresi mRNA DTNBP1 diukur secara relatif terhadap ekspresi GAPDH. Konsentrasi dysbindin dan snapin dikuantifikasi menggunakan metode ELISA. Uji agregasi platelet dilakukan dengan teknik light transmission aggregometry (LTA) menggunakan tiga konsentrasi ADP yang berbeda sebagai agonis. Frekuensi alel referensi untuk SNP rs2619522 dan rs2619528 DTNBP1 pada pasien skizofrenia adalah sebesar 0,85 dan 0,86. Didapatkan bahwa tingkat ekspresi mRNA DTNBP1 pada kelompok pasien heterozigot untuk kedua SNP secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok homozigot alel referensi. Selain itu, beberapa tren penting dapat teramati: konsentrasi dysbindin serta tingkat agregasi platelet yang lebih rendah pada pasien yang heterozigot untuk kedua SNP. Agregasi platelet pada stimulasi ADP konsentrasi rendah secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien dibandingkan dengan subjek sehat. Penelitian ini merupakan studi pendahuluan yang menunjukkan bahwa SNP rs2619522 dan rs2619528 dapat memengaruhi ekspresi DTNBP1 pada tingkat mRNA dan protein serta fungsi eksositosis pada platelet sebagai model neuron. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menyimpulkan bahwa SNP pada gen terkait skizofrenia bisa saja tidak hanya berfungsi sebagai penanda risiko skizofrenia, tetapi juga terlibat dalam patomekanismenya.

.....The DTNBP1 gene that encodes dysbindin has been identified as a schizophrenia susceptibility gene. The presence of alternative alleles for DTNBP1 SNP rs2619522 and rs2619528 were significantly more frequent in schizophrenia patients from several populations, including Indonesia. It was predicted that both SNPs could result in reduced DTNBP1 expression, leading to neurotransmitter homeostasis disturbance in neurons. Hence, we evaluated the effect of DTNBP1 SNP rs2619522 and rs2619528 on its expression in schizophrenia patients. We used platelet that had been considered as a model neuron due to its similarity with neurons in exocytosis mechanism. We also assessed platelet snapin expression, a protein co-expressed

with dysbindin, and its granule exocytosis through aggregation test. A total of 50 patients with schizophrenia and 10 healthy subjects participated in the study. Genotyping was done through a PCR-RFLP method. Platelet expression profiles consisted of DTNBP1 mRNA expression level and dysbindin and snapin concentration. The total DTNBP1 mRNA was measured relatively to GAPDH expression. Dysbindin and snapin concentration were quantified by ELISA technique. Platelet aggregation test was performed using the light transmission aggregometry (LTA) method with three different concentrations of ADP as the agonist. The frequency of reference allele of SNP rs2619522 and rs2619528 was 0.86 and 0.85. The mRNA expression level of the patients heterozygote for both SNPs was significantly higher than those homozygous for allele reference. Moreover, several notable trends were observed: there was a higher DTNBP1 mRNA expression and lower dysbindin concentration and aggregation level in patients who were heterozygous for both SNPs. Platelet aggregation upon low concentration ADP stimulation was significantly lower in patient group compared to healthy subjects. This is a preliminary report suggesting that SNP rs2619522 and rs2619528 may affect DTNBP1 expression at mRNA and protein level and exocytosis function in platelet as a model neuron. Further studies are needed to conclude that SNPs in schizophrenia-related genes may not only serve as a marker of the disease risk, but also involve in its pathomechanism.