

INTISARI

Latar Belakang: Populasi lansia di dunia termasuk di Indonesia semakin meningkat. Penuaan dapat meningkatkan kerentanan terhadap berbagai penyakit yang kemudian dapat menjadi beban dalam kesehatan masyarakat suatu negara. Untuk meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan hidup lansia perlu dilakukan penelitian mengenai mekanisme penuaan yang kemudian dapat dikembangkan sebagai upaya untuk menghambat penuaan atau membuat para lansia hidup sehat dan mandiri. MicroRNA (miRNA) merupakan non coding RNA pendek yang secara epigenetic dapat mengatur ekspresi gen. Peran miRNA tersebut dapat mempengaruhi aspek biologi secara luas, termasuk proses penuaan. Telah mulai diteliti mengenai bagaimana mekanisme miRNA dalam mempengaruhi penuaan dan penemuan miRNA sebagai biomarker penuaan. Namun sampai saat ini belum teridentifikasi secara spesifik miRNA-miRNA mana saja yang mempengaruhi penuaan dan perannya dalam mekanisme penuaan.

Tujuan Penelitian: Mengetahui perbedaan profil miRNA dari plasma darah dan dari jaringan kulit pada orang tua dan orang muda untuk menentukan kandidat - kandidat miRNA yang kemudian dengan validasi ditentukan miRNA-miRNA mana saja yang kemungkinan mempunyai pengaruh dalam proses penuaan pada manusia.

Metode: Penelitian ini dirancang sebagai penelitian deskriptif jenis cross sectional dan analitik disertai dengan pendekatan bioinformatik. Untuk profiling miRNA plasma darah dan jaringan kulit, sampel berasal dari 2 pasang kakek dan cucu laki-laki dari 2 keluarga yang memenuhi kriteria inklusi. Profiling miRNA plasma darah dengan metode qRT-PCR dan profiling miRNA kulit dengan microarray. Dari profil miRNA plasma darah dan kulit dari orang tua dan orang muda, kemudian ditentukan beberapa kandidat miRNA untuk divalidasi pada jumlah sampel yang lebih besar (9 tua dan 11 muda) menggunakan metode qRT-PCR. Pada miRNA-miRNA yang tervalidasi dilakukan analisa bioinformatika menggunakan *miRTarBase7.0*, *miRTargetLink Human* dan *Gene Cards-Human gene data base* untuk mengetahui target-target gen dan kemungkinan keterlibatannya pada *signaling pathway* yang berhubungan dengan biologi proses penuaan.

Hasil : Hasil profiling dan validasi menunjukkan 3 miRNA dari plasma darah yang ekspresinya meningkat pada orang tua, yaitu hsa-miR-26a-5p dengan nilai *fold change* (FC) 2,4 dan $p = 0,02$; hsa-miR-345-5p dengan nilai FC 2,0 dan $p = 0,04$ dan hsa-miR-376c-3p dengan nilai FC 3,5 dan $p = 0,01$. Analisis yang sama pada miRNA dari jaringan kulit menunjukkan hsa-miR-181a-2-3p yang ekspresinya menurun pada orang tua dengan nilai FC 2,0 dan $p = 0,03$. Analisa bioinformatika menunjukkan bahwa beberapa target gen dari keempat miRNA tersebut ikut terlibat dalam *pathway cellular senescence* atau aging.

Kesimpulan: Studi ini berhasil mengidentifikasi miRNA dalam plasma darah yaitu hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-345-5p, dan hsa-miR-376c-3p yang ekspresinya meningkat pada orang tua, dan miRNA jaringan kulit yaitu hsa-miR-181a-2-3p yang ekspresinya menurun pada orang tua. Keempat miRNA tersebut diduga berperan dalam mekanisme penuaan manusia. Data dari studi ini menekankan pentingnya studi lanjut untuk menguji validitas untuk menjelaskan target gen dan mekanisme keterlibatan setiap miRNA-miRNA tersebut dalam proses penuaan sel dan proses penuaan secara keseluruhan.

Kata kunci: profil miRNA, plasma darah, jaringan kulit, penuaan

ABSTRACT

Background: The population of the elderly in the world, including in Indonesia, is increasing. Aging can increase susceptibility to diseases that may translate to a burden in the public health of a country. To improve the health and well-being of the elderly, it is necessary to conduct research on aging mechanisms that can be developed in to efforts to delay aging or enable the elderly live healthier and more independent life. MicroRNA (miRNA) is a short non coding RNA that epigenetically can regulates gene expression. That role of miRNA can affect wide biological aspects, including aging. How miRNA influences aging and the identification of miRNA as a biomarker of aging have been being studied, however, to date specific miRNAs that regulate aging and their specific role in the aging mechanism are yet to be identified.

Objective: To determine the expression profile differences of plasmas miRNAs and skin tissue miRNA between elderly and young group of individuals. From the profile differences candidate miRNAs were selected and validated to identify miRNAs that likely to be involved in the process of human aging.

Method: This study was designed to be a descriptive cross-sectional and analytical accompanied by bioinformatics approach. For expression profiling of blood plasma miRNAs and skin tissue miRNAs, samples were obtained from 2 pairs of grandfathers and grandsons from 2 families who met the inclusion criteria. Expression profiling of blood plasma miRNAs was done using qRT-PCR method, while expression profiling of skin tissue miRNAs was done using microarrays. By comparing the data of the miRNA expression profiles between older and young individuals, a number of miRNA candidates were determined to be validated in wider sample numbers (9 old and 11 young) using qRT-PCR method. For each validated miRNA, bioinformatics analyses were performed using miRTarBase7.0, miRTargetLink Human and Gene Cards-Human gene data base to identify its target genes (both strong targets and weak targets) and the involvement possibility in pathways relevant to biological aging process.

Results: Three blood plasma miRNAs were validated to be upregulated in elderly, namely hsa-miR-26a-5p with fold change (FC) value 2,4 and $p = 0,02$; hsa-miR-345-5p with FC 2,0 values and $p = 0,04$ and hsa-miR-376c-3p with FC value 3,5 and $p = 0,01$. In the meanwhile, one skin tissue miRNA, hsa-miR-181a-2-3p, was validated to be downregulated in elderly with FC 2,0 values and $p = 0,03$. Bioinformatics analyses suggested the target genes of those miRNAs are involved in pathways relevant to cellular aging.

Conclusion: This study identified 3 blood plasma miRNA hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-345-5p, hsa-miR-376c-3p were all upregulated and skin tissue miRNA hsa-miR-181a-2-3p was downregulated in the elderly. This finding together with their likely involvement in the biological pathway of aging warrants further study to elucidate the target genes and the exact role in the aging process mechanism from each of those miRNAs.

Keywords: miRNA profile, blood plasma, skin tissue, aging