

# Peran Sekuens Genom Mitokondria dan Susunan Gen *Sarcoptes Scabiei* terhadap Karakterisasi Genetik Pasien Terinfestasi Skabies (*The Role of Mitochondrial Genome Sequencing and *Sarcoptes Scabiei* Gene Sequences in the Genetic Characterization of Scabies Infested Patients*)

Reggi First Trasia<sup>1\*</sup>, Samsul Mustofa<sup>2</sup>, Endang Purwaningsih<sup>3</sup>, Sri Wahyu Herlinawati<sup>4</sup>

Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Banten<sup>1\*</sup>, Universitas YARSI, Jakarta<sup>2,3,4</sup>

[reggi.first@untirta.ac.id](mailto:reggi.first@untirta.ac.id)



## Riwayat artikel

Diterima pada 30 Mei 2024

Revisi 1 pada 19 Juni 2024

Revisi 2 pada 2 Juli 2024

Revisi 3 pada 7 Juli 2024

Disetujui pada 8 Juli 2024

## Abstract:

**Purpose:** The aim of writing this article is to examine the draft genome of *S. scabiei* from a number of published articles

**Research methodology:** This article reviews scabies genome sequencing, which may provide the necessary facilities to investigate the many unknowns associated with the survival of scabies mites.

**Results:** Scabies genome sequencing investigated many unknowns related to scabies mite survival, reproduction, and host-parasite interactions and may facilitate studies in the areas of developing scabies diagnostic tests, new treatments, and vaccines to protect against this disease.

**Limitations:** From the results of sequencing, assembly, and annotation of the scabies mite mitochondrial genome, the experts identified SNPs in several isolates from patients and laboratory pig models and inferred the haplotype structure and diversity of individual infections.

**Contribution:** The results of multi-locus studies in a number of countries indicate that different varieties of *Sarcoptes* mites originate from different host species and geographic regions and recommend a common gene pool of *S. scabiei* that represents the existence of a single species.

**Keywords:** *infectious disease, parasitology, neglected tropical disease, scabies, genetic*

**How to cite:** Trasia, R, F., Mustofa, S., Purwaningsih, E., Herlinawati, S, W. (2024). Peran Sekuens Genom Mitokondria dan Susunan Gen *Sarcoptes Scabiei* terhadap Karakterisasi Genetik Pasien Terinfestasi Skabies. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 3(2), 81-91.

## 1. Pendahuluan

Skabies, penyakit kulit yang disebabkan oleh tungau *Sarcoptes scabiei*, memengaruhi lebih dari 200 juta manusia di seluruh dunia dan menyebabkan morbiditas, serta ketidaknyamanan yang signifikan. Pada kasus kronis dapat menimbulkan hiperkeratosis (skabies krustosa atau Norwegian) ditambah dengan infeksi bakteri sekunder yang dapat menyebabkan penyakit ginjal (glomerulonefritis) dan jantung (demam rematik). Pada populasi mamalia liar, skabies dapat menyebabkan kematian yang terisolasi atau bahkan kematian yang signifikan dalam suatu populasi. Hal ini menunjukkan bahwa patologi pada inang adalah akibat kerusakan pada penghalang kulit, zat yang diendapkan tungau di kulit inang, respons peradangan dan imun yang diinduksi tungau, serta infeksi bakteri yang sering dikaitkan dengan infestasi skabies (Rider, Morgan, & Arlian, 2015).

Tungau skabies yang melakukan parasitisasi berbagai spesies inang sebagian besar tidak dapat dibedakan secara morfologis. Dengan demikian, tidak jelas apakah tungau yang menginfestasi spesies inang mamalia berbeda adalah spesies yang berbeda atau apakah mereka adalah strain atau varian dari

satu spesies *S. scabiei*. Tampaknya beberapa strain dapat secara permanen menginfestasi beberapa spesies inang (mis., baik anjing maupun kelinci) sementara beberapa strain lain tidak bisa, meskipun infestasi silang di antara hospes belum dipelajari secara luas. Beberapa infestasi silang sementara pada spesies inang yang berbeda dapat bertahan lebih dari 10 minggu. Analisis molekuler berdasarkan gen COX1 mitokondria menunjukkan bahwa ada empat kelompok (spesies) yang berbeda dari *S. scabiei* yang menjadi parasit pada manusia. Studi lain menunjukkan tungau *sarcoptes* dari berbagai inang dan lokasi geografis yang berbeda terdiri dari spesies heterolog tunggal. Studi genetika molekuler lebih lanjut berdasarkan pada serangkaian sekuens gen yang jauh lebih besar diperlukan untuk menyelesaikan hubungan antara strain/spesies *S. scabiei* yang melakukan parasitisasi pada banyak spesies mamalia dan beberapa spesies yang berbeda secara genetika dari tungau ini. Analisis genom skabies diharapkan dapat membantu mengklarifikasi pertanyaan terkait spesies (Zhao et al., 2015).

Pengobatan yang saat ini lebih banyak dipilih untuk skabies pada manusia yakni menggunakan acaricida permethrin dan ivermektin topikal atau sistemik. Selain masalah toksisitas, resistensi terhadap acaricides kini terdokumentasi dalam beberapa populasi, yang mengakibatkan kegagalan pengobatan. Terapi baru untuk penyakit ini sangat diperlukan dan informasi genetika terperinci dapat menjelaskan mekanisme resistensi dan menjadi jalan untuk pengembangan terapi baru (J. Thomas et al., 2015).

## 2. Tinjauan Pustaka

Masih sedikit yang diketahui tentang interaksi biologi dan host-parasit dari tungau skabies. Akan tetapi, penelitian Makouloutou *et al.* telah menunjukkan bahwa tungau menghasilkan zat yang memodulasi beberapa aspek reaksi kekebalan, peradangan dan komplemen inang yang memungkinkan tungau pada awalnya bertahan dan bereproduksi menjadi hidup di kulit inang. Kondisi ini mempengaruhi sekresi sitokin dan kemokin dalam keratinosit epidermis dan fibroblast kulit, ekspresi molekul adhesi sel dari sel-sel endotel mikrovaskuler di pembuluh darah kulit, menghambat aktivasi jalur komplemen, merangsang sekresi interleukin-10 dari sel-sel T regulasi yang menurunkan regulasi respon imun yang dimediasi sel-T, keseimbangan antara respon imun TH1 dan Th2 [19], dan memodulasi fungsi sel mononuklear darah perifer. Demikian pula, tungau debu rumah yang berhubungan dengan filogenetik dan hidup bebas *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus* dan *Euroglyphus maynei* adalah sumber molekul yang memodulasi sekresi sitokin dan ekspresi molekul adhesi di fibroblast kulit, keratinosit epidermal, sel mast, basofil dan sel-sel epitel bronkial saluran napas dan mengganggu *tight junction*. Molekul modulasi imun, gen yang mengendalikan sintesis molekul-molekul ini, dan mekanisme yang mengendalikan ekspresi gen-gen ini pada tungau terkait ini belum dijelaskan oleh studi (Reynolds et al., 2014).

Skabies dan tungau debu rumah adalah sumber dari banyak molekul antigenik yang menginduksi respons imun humoral pada manusia. Beberapa antigen dari spesies ini yaitu protein yang bereaksi silang dan serum yang dibangun oleh tungau skabies mengenali antigen dari tungau debu rumah atau sebaliknya, dan vaksinasi dengan seluruh ekstrak tubuh tungau debu rumah menginduksi beberapa perlindungan dari infestasi skabies. Protein dan penentu antigenik yang bertanggung jawab atas reaktivitas silang ini sebagian besar belum diketahui. Akan tetapi, beberapa peptida *S. scabiei* yang dikloning memiliki homologi tinggi dengan antigen dari tungau debu rumah. Baik skabies dan tungau debu rumah diposisikan dalam hypordo astigmata. Data genomik dapat menyediakan media untuk lebih memahami reaktivitas silang di antara tungau terkait ini dan memfasilitasi pengembangan tes diagnostik serta vaksin untuk kudis yang telah lama dikacaukan oleh masalah reaktivitas silang ini (Zhang, 2011).

Studi menunjukkan bahwa tungau skabies tertarik pada aroma tubuh dan kehangatan tubuh, serta bahwa tungau lebih suka lokasi kulit tertentu. Fisiologi dan mekanisme sensorik yang terkait dengan merespons karbon dioksida, aroma inang, suhu tubuh inang, dan lipid kulit belum diketahui. Demikian juga, sifat-sifat inang yang mempengaruhi pemilihan satu spesies hospes di atas yang lain dan yang kemudian mengatur pemilihan predileksi yang disukai di lokasi tertentu belum dipahami. Bagaimana faktor-faktor seperti sitokin, kemokin, komposisi lipid kulit, komponen serum dan darah (mis. Fagostimulan seperti ATP) mempengaruhi pemberian makan dan reproduksi juga tetap harus diteliti. Data sekuens genom dan studi molekuler dapat memberikan dasar untuk menjawab pertanyaan ini (Rider et al., 2015). Studi mengenai diversitas genetika pasien skabies yang telah ada sejauh ini ditujukan untuk:

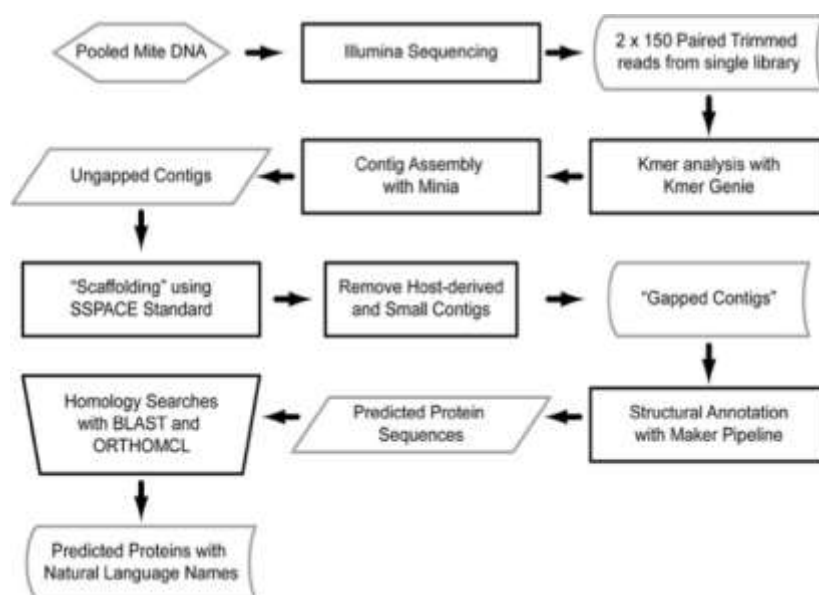
Mengklarifikasi hubungan filogenetik dan evolusi spesies sarcoptes atau strain yang menginfestasi spesies inang yang berbeda, serta filogenetik tungau skabies di dalam acari dan khususnya di antara astigmata. Data genom juga dapat menentukan dasar molekuler dan mekanisme untuk preferensi inang, serta memprediksi produksi dan fungsi protein termasuk memprediksi protein yang bertanggung jawab untuk modulasi kekebalan/ peradangan dan reaktivitas silang antara skabies dan tungau debu rumah. Beberapa protein ini mungkin kandidat untuk pengembangan tes vaksin atau diagnostik. Data genom pun akan mengidentifikasi gen yang diprediksi untuk kode untuk enzim saliven antigenik, molting dan pencernaan. Hal ini dapat menyebabkan kloning gen-gen ini untuk skrining sebagai kandidat untuk vaksin atau tes diagnostik. Selain itu, data genom mampu mengidentifikasi gen yang bertanggung jawab atas resistensi terhadap acaricides pilihan saat ini untuk pengobatan skabies (permethrin dan ivermectin) dan mekanisme yang bertanggung jawab untuk resistensi dan skrining gen ini untuk target baru yang potensial untuk acaricides baru (mis. inhibitor, ovicides) (Rider et al., 2015).

### 3. Metode

Penelusuran komprehensif dilakukan melalui PubMed database dan Google scholar pada Januari – Mei 2024 menggunakan kata kunci ‘scabies’ dan ‘genetic diversity’. Data genom yang didapat melalui literatur review selanjutnya menjadi panduan studi tentang banyak aspek biologi tungau, evolusi, dan interaksi host-parasit. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk menelaah rancangan genom *S. scabiei* dari sejumlah artikel yang terpublikasi. Tinjauan ini berfokus pada telaah sekuens genom skabies yang dapat menyediakan beberapa fasilitas yang diperlukan untuk menyelidiki banyak hal yang belum diketahui yang berhubungan dengan kelangsungan hidup tungau skabies, reproduksi, interaksi host-parasit dan dapat memfasilitasi studi di bidang pengembangan tes diagnostik skabies, pengobatan baru, dan vaksin untuk melindungi terhadap penyakit ini.

#### 3.1 Tahapan Analisis Genom Skabies

Strain *S. scabiei* yang sebaiknya dipilih untuk sekuensing genom (var. Canis) adalah strain yang telah dikultur dalam laboratorium yang terisolasi selama lebih dari tiga puluh tahun (> 700 generasi) di bawah protokol penggunaan hewan (AUP) #981. Tungau *S. scabiei* var. Canis disterilkan permukaannya. DNA genomik diisolasi dari tungau hidup pada semua tahap aktif menggunakan sistem pemurnian DNA genom. Untuk memungkinkan digesti jaringan tungau yang tepat menggunakan kit, tungau ditumbuk dalam buffer digesti menggunakan *homogenizer dounce*. Semua langkah yang mengarah ke digesti Proteinase K semalam dilakukan pada es untuk mengurangi aktivitas DNase endogen. Konstruksi pustaka gen dan sekuensing akhir berpasangan dilakukan untuk menghasilkan ~ 114 juta bacaan berpasangan (2x150 bp; ~ 57 juta fragmen; ukuran fragmen 350 bp).(Gambar 1)



Gambar 1. Proses dan output perakitan genom tungau dan output ditunjukkan dalam diagram alir (Morgan, Arlian, & Markey, 2013)

## 4. Hasil dan pembahasan

### 4.1 Proses Perakitan dan Estimasi Kelengkapan Genom

Sejauh ini, analisis yang ada dari ukuran genom menggunakan metode berbasis PCR menunjukkan variabilitas yang cukup besar di antara sampel replikasi. Namun, gen khas dalam *S. scabiei* memiliki panjang rata-rata 1461 bp, dengan tiga ekson dan dua intron. Exon rata-rata 370 bp, sementara intron rata-rata 149 bp. Untuk memperkirakan kelengkapan genom, diperiksa perakitan untuk gen pengkode protein yang ditemukan di hampir semua eukariota menggunakan perangkat lunak analisis CEGMA. CEGMA mengindikasikan kelengkapan genom tungau 93,55 % berdasarkan 248 lokus yang termasuk dalam tes. Sebuah studi memperluas temuan ini menggunakan BLAST untuk memeriksa set 458 lokus yang diperbarui. Sekuens tersebut memiliki kecocokan hingga lebih dari 96 % dari EST scabies yang tersedia, dan 98 % dari sekuens nukleotida skabies lainnya (EST yang tidak cocok adalah sekuens kompleksitas rendah). Ini menunjukkan bahwa sekuens tersebut mewakili lebih dari 95 % genom *S. scabiei* (Simão, Waterhouse, Ioannidis, Kriventseva, & Zdobnov, 2015).

### 4.2 Genom Ekstranuklear

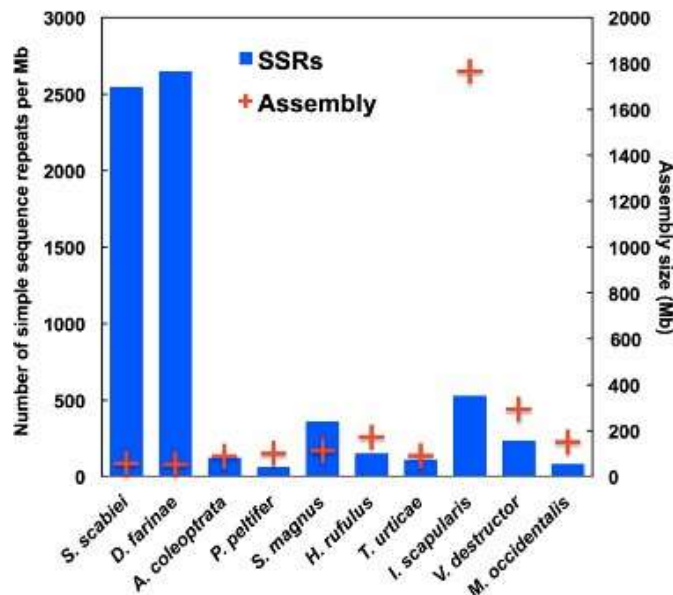
Genom mitokondria skabies diidentifikasi sebagai 13,6 kb tunggal dalam perakitan. Genom mitokondria tungau mengandung 13 lokus pengkodean protein dan 20 RNA transfer (tRNA). Gen pengkode protein mitokondria serta sebagian besar gen tRNA berada dalam urutan yang sama dan dengan orientasi yang sama yang terdapat dalam genom mitokondrial dari tungau debu rumah *Dermatophagoides pteronyssinus*. Genom mitokondria *D. pteronyssinus* memiliki pengaturan gen yang tidak biasa dibandingkan dengan kebanyakan arthropoda. Dengan demikian, kolinearitas antara DNA mitokondria *S. scabiei* dan dari *D. pteronyssinus* konsisten dengan analisis sebelumnya yang menunjukkan bahwa tungau debu rumah kemungkinan berevolusi dari garis keturunan tungau parasit hewan. Transfer RNA untuk tirosin dan alanin tidak diidentifikasi dalam mitogenom *S. scabiei*. Sebaliknya, sistein tRNA dalam *S. scabiei* terjadi pada ruang dalam sekelompok tRNA di mana alanine tRNA terletak di *D. pteronyssinus*. Selain itu, posisi tRNA valine *S. scabiei* antara dua gen rRNA mitokondria lebih mirip dengan mitokondria arthropoda sebelumnya (Klimov & OConnor, 2013).

Mikroba usus komensal dan endosimbion adalah umum terdapat di antara tungau. Sebuah studi menggunakan seluruh tubuh tungau yang dikumpulkan untuk isolasi asam nukleat, lalu diidentifikasi genom simbiosis yang diwakili dalam data penelitian tersebut. Studi lain memeriksa rakitan untuk keberadaan Wolbachia, Enterobacter dan mikroba lain dari database genom representatif yang tersedia. Tidak ditemukan bukti keberadaan endosimbion yang identik dengan gen rRNA 23 S dari spesies Corynebacteria. Untuk itu, transfer gen horizontal tidak dapat dikesampingkan. Meski demikian, corynebacteria lazim di lingkungan, pada kulit manusia dan hewan laboratorium, serta digunakan untuk produksi nukleotida skala industri. Tidak adanya sekuens bakteri coryne tambahan menunjukkan urutan 23 S bisa jadi merupakan kontaminan, dibanding tungau atau mikroba komensal. Kurangnya genom simbiosis dalam kumpulan bank data konsisten dengan analisis sebelumnya yang menunjukkan bahwa Wolbachia tidak terdapat di *S. scabiei*, dan bahwa kadar endotoksin (lipopolysaccharide) yang diturunkan dari seluruh tubuh tungau sangat rendah (Chaisiri, McGarry, Morand, & Makepeace, 2015).

### 4.3 Elemen Repetitif

Sekuens sederhana berulang (SSR atau mikrosatelit) telah digunakan dalam studi genetika pada *S. scabiei* untuk menentukan asosiasi hospes-parasit, mengidentifikasi sumber infestasi, dan untuk memahami struktur populasi di dalam dan di antara inang. Sebuah studi mengidentifikasi 142.638 lokus mikrosatelit yang memiliki pengulangan sempurna dan pengulangan ini menyumbang ~ 3% dari genom. Dibandingkan dengan Acari lainnya, jumlah lokus SSR skabies sangat tinggi. (Gambar 2) Walaupun jumlah genom Acari dibatasi hingga kurang dari selusin rakitan yang tersedia, para ahli menemukan bahwa dua tungau di hipordo astigmata terbagi menjadi ukuran genom rakitan kecil yang sama dan sejumlah besar lokus SSR. Meskipun memiliki genom yang lebih besar, jumlah lokus SSR yang ada di Acari lainnya rendah. Di dalam tungau parasitiform (Gambar 3), kelimpahan lokus SSR skabies menunjukkan korelasi positif yang kuat dengan ukuran genom ( $R^2$  0,999) tetapi di antara genom tungau acariform, korelasi ini tidak ada (korelasi negatif,  $R^2$  0,393). Sebagian besar lokus SSR terdapat di daerah intergenik atau intron *S. scabiei*, dan hanya 1495 SSR yang diidentifikasi di

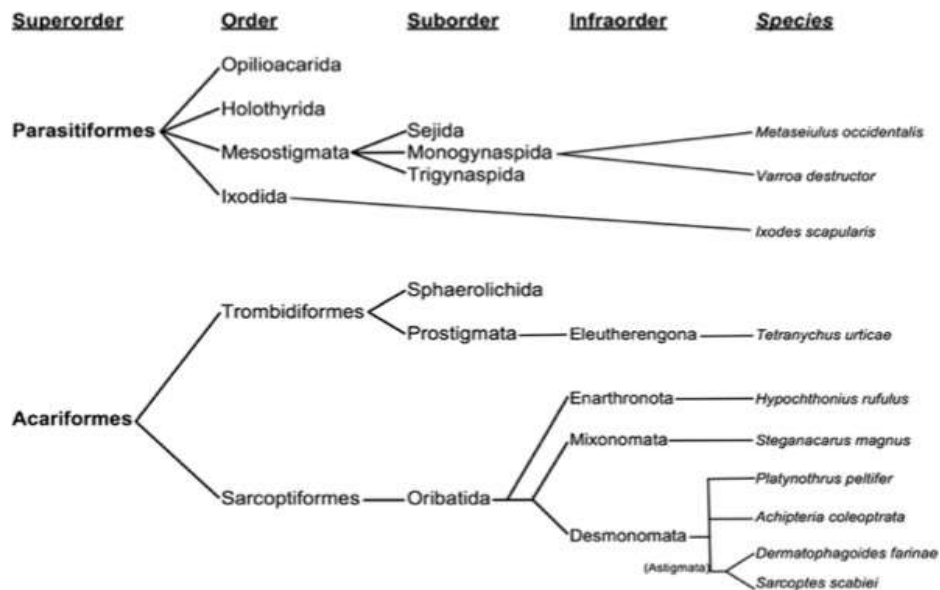
daerah pengkodean yang diprediksi. Sekitar 90% dari sekuens SSR dalam perakitan diwakili oleh pengulangan (A/T), (AG/CT), dan (ATC/GAT) (Trasia, 2024). Di dalam daerah pengkodean yang diprediksi, pengulangan kembar tiga adalah jenis SSR yang paling banyak, tetapi (ATC/GAT), (A/T), (AAC/GTT) adalah jenis pengulangan individu yang paling umum yang diidentifikasi. Meskipun saat ini tidak jelas bagaimana pengulangan ini berevolusi dalam tungau astigmatid, beberapa mungkin merupakan hasil dari replikasi *slipped*, peristiwa rekombinasi dan perbaikan yang menyimpang, atau aktivitas elemen yang dapat ditransposisi di lokasi tertentu dalam genom. Ketiga kelas utama protein transposase diidentifikasi dalam perakitan genom oleh sejumlah pakar. Jenis elemen berulang yang paling umum selain SSR dan daerah kompleksitas rendah termasuk dalam ratusan fragmen yang terkait dengan DNA seluler skabies. Meskipun tidak pasti, ini menunjukkan bahwa *S. scabiei* dapat memiliki dan memanfaatkan telomer pola dasar (Renteria-Solis et al., 2014).



Gambar 2. Jumlah pengulangan urutan sederhana (SSR) per Mb untuk berbagai genom acar. Ukuran perakitan ditampilkan untuk tujuan komparatif (Renteria-Solis et al., 2014)

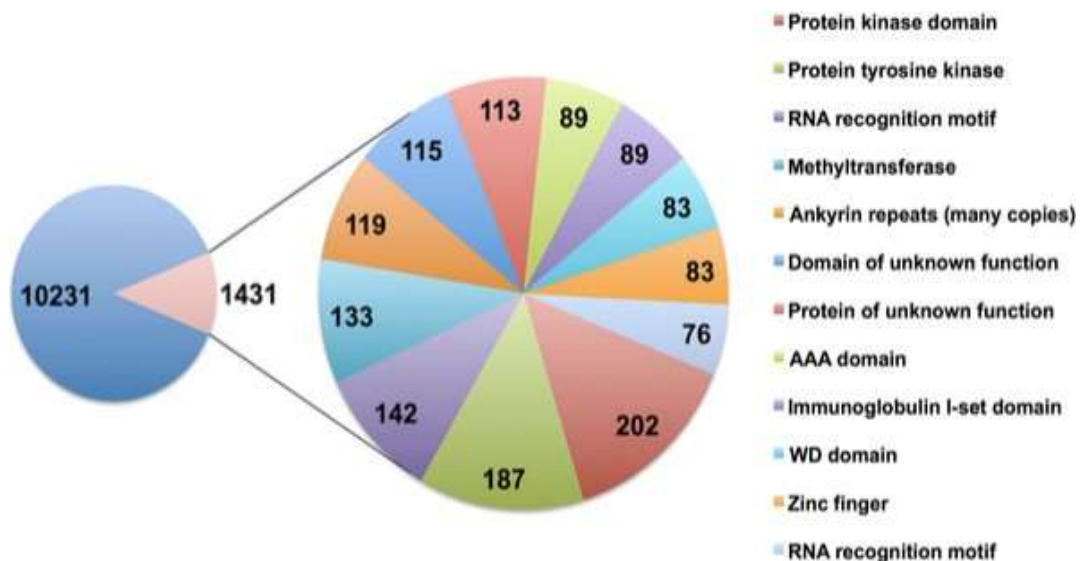
#### 4.4 Proteom Terprediksi

Proteome yang diprediksi dari *S. scabiei* relatif kecil dibandingkan dengan genom acar beranotasi lainnya yang tersedia, dan mengandung 10.644 protein. Gen pengkode protein yang diprediksi terbesar panjangnya adalah 34 kb dan mengkodekan homolog protein titin/twitchin (9021 AA, 1013,6 kDa). Analisis proteom yang diprediksi untuk domain yang dikonservasi menunjukkan bahwa protein kinase dan protein pengikat RNA berlimpah (Gambar 4). Pemeriksaan domain PFAM yang ada dalam protein yang diprediksi dari *S. scabiei* dan tiga tungau lainnya menunjukkan tumpang tindih substansial pada jenis famili protein yang ada di keempat spesies (Gambar 5). Jenis domain PFAM yang dibagikan pada keempat spesies memiliki sedikit variasi dalam kelimpahan berdasarkan uji Tukeys IRQ untuk *outlier*. Namun, di antara beberapa jenis domain yang menunjukkan perbedaan dramatis, jumlah lipokalin (PFAM00061) sekitar sepuluh kali lipat lebih tinggi di *Tetranychus urticae* daripada spesies tungau lainnya. Masih belum jelas apakah alergen potensial ini berkorelasi dengan respons alergi yang unik terhadap *T. urticae* yang dialami oleh pekerja pertanian dan rumah kaca (Oleaga et al., 2013).



Gambar 3. Hubungan filogenetik dari sepuluh spesies acarine yang genomnya telah dikumpulkan (Zhang, 2011)

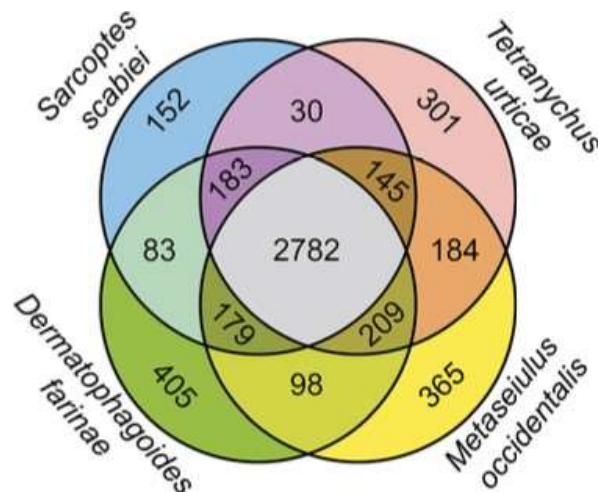
Hubungan ortologi antara protein *S. scabiei* dan dari Acari lainnya menunjukkan bahwa ~ 67 % dari protein *S. scabiei* memiliki ortolog dalam satu atau lebih genom acari beranotasi yang digunakan untuk perbandingan. Jumlah ortolog yang dibagi antara dua tungau acariform (*S. Scabiei* dan *D. farinae*) adalah yang terbesar, dengan anggota parasitiformes menunjukkan jumlah ortolog potensial yang sama dengan *S. scabiei*. Secara umum, jumlah ortolog bersama di antara Acari konsisten dengan hubungan filogenetiknya (Gambar 3). Lebih dari 3.500 protein terbagi dalam empat spesies tungau (Gambar 6). Salah satu famili protein terbesar yang diidentifikasi dalam *S. scabiei* terdiri dari banyak anggota yang tidak memiliki ortolog yang jelas di tungau lain. Namun, semua anggota famili protein ini memiliki wilayah baru yang dilestarikan dengan fungsi yang tidak diketahui yang juga ada dalam protein dari tungau lain, termasuk protein tungau debu rumah DFP-2. Di luar wilayah yang dilestarikan, protein sangat berbeda, yang membatasi identifikasi ortolog yang jelas. Gen untuk protein ini tersebar di seluruh genom *S. scabiei* dan banyak anggota famili menyandikan protein dengan sinyal sekresi. Fungsi protein ini belum sepenuhnya diketahui (Rider et al., 2015).



Gambar 4. Deskripsi domain PFAM yang paling melimpah dalam proteome yang diprediksi *S. scabiei*. Jumlah total domain PFAM melebihi jumlah protein yang diprediksi karena beberapa protein mengandung banyak domain (Rider et al., 2015)

#### 4.5 Alergen Homolog

Pada tingkat molekuler, alergen diwakili oleh sejumlah kecil famili protein dan sebuah studi meneliti proteome *S. scabiei* yang diprediksi sebagai kandidat alergen. *S. scabiei* memiliki homolog untuk sebagian besar grup alergen tungau debu. Pengecualian penting termasuk grup amilase, peptida antimikroba dan dua protein struktural kecil terkait. Namun, gen pengkode protein amilase yang bukan homolog alergen terdapat dalam genom. Dua kandidat tropomiosin telah diidentifikasi. Salah satu gen tropomyosin dan gen arginin kinase mungkin terfragmentasi di lokus yang sama. Di antara tiga protein *S. scabiei* seperti kitinase yang bertindak sebagai alergen, menampilkan homologi khusus dengan protein pada tungau lain (W. R. Thomas, 2015).



Gambar 5. Diagram Venn yang menunjukkan hubungan antara jenis domain PFAM yang diidentifikasi dalam proteom yang diprediksi dari empat spesies tungau. Diagram ini didasarkan pada ada atau tidak adanya domain yang terlibat (Rider et al., 2015)

#### 4.6 Klaster Gen Alergen

Sekuens yang diekspresikan oleh *S. scabiei* telah mengungkapkan bahwa setidaknya tiga kelompok alergen diwakili oleh famili multi-gen, termasuk protease sistein, protease serin dan transferase glutathione. Banyak anggota famili gen sistein dan serine protease yang diidentifikasi dalam *S. scabiei* var. *Hominis* ternyata mengkodekan versi enzim yang tidak aktif (bermutasi) yang mengganggu sistem komplemen hospes. Delapan dari 20 homolog protease sistein yang diidentifikasi dalam genom *S. scabiei* var. *Canis* terdapat dalam gugus gen 76 kb. Anggota famili gen ini berada dalam orientasi head-to-tail dalam wilayah 16 kb di sebelah gen casein kinase I seperti gamma yang berorientasi pada arah yang berlawanan. Kehadiran paralog gen yang sangat dekat, tetapi sangat mirip seperti protease terbukti bermasalah untuk algoritma prediksi gen, dan menghasilkan sejumlah fusi gen yang membutuhkan realotasi manual. Dua homolog gen protease sistein telah diidentifikasi. Masing-masing homolog protease sistein terbukti sangat berbeda, dan tidak semua ortolog yang jelas dari yang sebelumnya dilaporkan dalam *S. scabiei* var. *Hominis*. Organisasi gen dalam cluster menunjukkan bahwa mutasi sistein situs aktif menjadi serin (dalam subset dari homolog), serta potensi mutasi yang tidak aktif potensial lainnya (berhenti prematur, misalnya), telah terjadi secara independen dalam duplikasi gen (Bergstrom et al., 2009).

Terdapat 50 protease serin yang dikodekan oleh genom *S. scabiei*, dan subset dari protein seperti protease serin tersebut terkait dengan alergen tungau debu. Perbandingan filogenetik dari protein yang diprediksi menunjukkan bahwa sebagian besar protease serin seperti alergen lebih dekat dengan tungau lain dan membentuk clade dalam protease serin. Sebagian besar homolog alergen yang diketahui dengan fungsi modulasi imun hospes tampaknya merupakan hasil dari duplikasi gen lokal di *S. scabiei*. Mutasi tambahan juga akan menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam urutan dan jumlah protease sistein dan serin yang ada dalam dua garis keturunan yang mengarah ke *S. scabiei* var. *Canis* dan *S. Scabiei* var. *Hominis* (Rider et al., 2015).

## 4.7 Diskusi

### 4.7.1 Molekul Immunomodulator

Sebagian besar ecto-dan endo-parasit telah mengembangkan banyak mekanisme untuk menghindari atau memanipulasi sistem kekebalan tubuh, komplemen atau adaptif inang mereka. Seringkali, molekul-molekul yang terlibat berasal dari kelenjar saliva atau sekresi usus tungau, dan banyak informasi tersedia pada protein saliva dan usus dari skabies, nyamuk dan arthropoda hematofagus lainnya. Sejumlah kecil protein ini juga telah digunakan sebagai kandidat vaksin dalam upaya untuk mencegah infestasi dan memblokir penularan penyakit (terutama untuk tungau). Meskipun memiliki pola hidup yang berbeda dan jauh secara taksonomi, data dari organisme lain memberikan kesempatan untuk mencari kandidat jalur imunomodulator yang dikodekan dalam genom *S. Scabiei* (Ribeiro, Anderson, Manoukis, Meng, & Francischetti, 2011).

Sebuah studi menggunakan kompilasi sialoprotein kutu dan set data nyamuk untuk mengidentifikasi kandidat homolog protein pada kelenjar saliva tungau. Dari beberapa ribu kandidat yang diidentifikasi, dipilih kandidat berdasarkan pada sifat antigenik, potensi menjadi vaksin atau mewakili jalur imunomodulator yang diketahui. Lebih dari 300 kandidat protein tungau, termasuk beberapa kandidat vaksin terpilih diidentifikasi dengan pendekatan tersebut. Kandidat termasuk anggota baru dari famili gen penghambatan migrasi makrofag, yang telah terbukti terlibat dalam beragam interaksi hospes-parasit; beberapa tetraspanin yang terlibat dalam adhesi sel, migrasi dan proliferasi; enzim pengonversi angiotensin; dan Leukotriene A-4 Hydrolase. Jalur enzimatik untuk memproduksi prostaglandin E2 mikrosomal dan sitosolik juga tampaknya ada. Dengan demikian, seperti dalam tungau, eksositosis kelenjar ludah dapat diatur oleh prostaglandin di *S. scabiei*. Prostaglandin dan leukotrien yang diturunkan saliva juga dapat memodulasi respons imun hospes dan menurunkan ambang batas hospes untuk pruritus yang diinduksi histamin (Naessens et al., 2015).

### 4.7.2 Analisis Filogenetik

Secara filogenetik, acari dengan genom beranotasi sangat terkait satu sama lain (Gambar 3). Tiga genus seperti *tetranychus*, *sarcoptes*, dan *dermatophagoides* ditempatkan di superordo acariformes. Oleh karena itu, kutu parasit menjadi milik superordo parasitiformes sedangkan parasit *S. scabiei* berada di superordo acariformes, sehingga hubungannya tampak sangat jauh. Spesies Acari ini mewakili pola hidup yang beragam. Genom beranotasi *S. scabiei* menyediakan data untuk parasit obligat permanen non-darah dari epidermis kulit mamalia. Kondisi ini memiliki interaksi biologi dan parasit yang sangat berbeda dibandingkan dengan kutu yang obligat penghisap darah dan dari spesies tungau lain yang bukan parasit mamalia. Genom *S. scabiei* memungkinkan untuk perbandingan genom dari dua *feeding* parasit acari darah/plasma yang dapat memodulasi aspek-aspek dari sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif hospes mereka (*I. scapularis* dan *S. scabiei*), serta perbandingan genom *S. scabiei* dengan tungau parasit pengisap cairan dari daun tanaman inang (*T. urticae*), tungau ektoparasit yang menyedot hemolimfa dari lebah madu inang (*V. Destructor*), tungau predaceous yang memberi makan di lain host lebah madu (*M. occidentalis*), tungau hidup bebas yang memakan stratum corneum dari epidermis kulit (*D. farinae*), dan beberapa tungau tanah yang hidup bebas. Perbandingan gen tungau yang memiliki pola hidup yang berbeda, biologi, dan klasifikasi ini menempatkannya dalam taksa yang jauh atau serupa, sehingga dapat mengidentifikasi profil gen yang menarik atau set gen yang unik serta umum untuk tungau dalam berbagai taksa ini (Rider et al., 2015).

### 4.7.3 Sekuens Genom Mitokondria Skabies

Sebuah studi mengumpulkan genom mitokondria dari tungau Scabies menggunakan data sekuensing paralel yang masif dari ribuan tungau yang seluruhnya dikumpulkan dari dua isolat klinis dari berbagai bagian Australia utara dan dari model babi laboratorium. Pendekatan studi tersebut adalah melakukan perakitan metagenomik. Dari studi tersebut didapatkan bahwa rakitan genom mitokondria tungau scabies tidak linier. Kondisi ini terjadi akibat regio tersebut mengandung sekuens yang sangat berulang-ulang, sehingga sulit untuk dipetakan, dirakit dan dikumpulkan. Wilayah yang sama dalam genom mitokondria tungau debu rumah berisi asal situs replikasi yang mungkin juga menjadi faktor hilangnya regio sekuens (Mofiz et al., 2016).

Susunan gen dan organisasi genom mitokondria *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* serupa dengan genom mitokondria var *Canis*. Sekuens gen juga mirip dengan genom mitokondria tungau kelinci, *Psoroptes cuniculi*, dengan pengecualian dua gen tRNA tambahan yang ditemukan pada tungau debu rumah. Temuan tersebut menyarankan hubungan evolusi yang erat antara spesies ini. Pengamatan lebih lanjut mendukung hipotesis hubungan evolusi erat antara tungau parasit scabies dan tungau debu rumah yang hidup bebas. Namun, ini berbeda dari kebanyakan genom mitokondria acari lainnya yang disekuens hingga saat ini, termasuk *Tetranychus urticae* dan *Limulus polyphemus*. (Gu X et al, 2014)

#### 4.7.4 Diversitas Genetik Pasien Skabies

Sebuah studi menemukan variasi dalam keragaman infestasi antara individu (klon atau heterogen). Tungau hasil kerokan kulit dari satu pasien dengan skabies krustosa menunjukkan kurangnya keragaman, sehingga tungau betina tunggal dapat memulai infestasi, atau seleksi oleh sistem kekebalan tubuh host dapat beroperasi. Tungau dari pasien kedua, yang memiliki skabies krustosa yang lebih parah daripada pasien sebelumnya, menunjukkan dua haplotipe yang sangat berbeda. Hebatnya, salah satu haplotipe dalam sampel pasien kedua jauh lebih mirip dengan haplotipe tungau babi daripada haplotipe tungau manusia lainnya. Ini mungkin mencerminkan kondisi infestasi lintas spesies yang sebenarnya mengarah pada perbedaan genetik antara varietas yang terbatas (Mofiz et al., 2016).

Sebuah studi berdasarkan urutan gen COX1 menunjukkan bahwa infestasi skabies manusia, anjing dan hewan lainnya termasuk dalam 3 clades. Dua clades hanya berisi tungau var *hominis* yang terisolasi secara geografis, sedangkan yang ketiga mengandung tungau manusia dan hewan yang terkait erat. Studi terbaru lainnya, yang menggunakan 3 sekuens gen, melaporkan 5 clades - 4 var berbeda. *Hominis* clades (satu untuk setiap wilayah geografis yang dipelajari) dan satu clade yang mengandung var yang berhubungan erat dengan *hominis* dan varietas tungau hewan lainnya. Temuan ini konsisten dengan studi lain yang menunjukkan bahwa salah satu haplotipe tungau pasien lebih mirip dengan haplotipe tungau babi daripada haplotipe tungau manusia lainnya. Penggunaan seluruh genom mitokondria pada inferensi haplotipe intra-sampel tungau telah mengungkapkan bahwa pasien dan hewan dapat memiliki banyak tungau yang berbeda secara genetik, tapi dekat secara infestasi klonal. Ini menjadi pengetahuan baru dalam keragaman genetik intra-host untuk tungau skabies. (Andirantsoanirina et al, 2015)

Salah satu kelemahan analisis haplotipe adalah tidak dapat memanfaatkan beberapa SNP yang tidak terkuster dan tidak tereplikasi. Ini seharusnya dapat mendefinisikan haplotipe tambahan atau mewakili penyimpangan genetik. Meskipun demikian, haplotipe ini akan sangat terkait erat. Perbedaan yang sangat kecil antara haplotipe mungkin menyebabkan kesalahan pengurutan, sehingga varian yang terdeteksi jadi keliru. Untuk itu studi lebih lanjut dengan sampel populasi yang lebih luas diperlukan dalam rangka memperbaiki struktur keanekaragaman populasi intra dan antar-host (Mofiz et al., 2016).

Tidak ada pengelompokan khusus yang timbul karena perbedaan inang dan lokasi geografis. Gen ITS-2 dan 16S yang digunakan oleh Makouloutou *et al.* juga mengemukakan kekhususan mono dari populasi heterolog *S. scabiei* mamalia liar di Jepang (Makouloutou et al., 2015). Berdasarkan analisis sekuens parsial 16S, pohon filogenetik yang diperoleh menunjukkan tingkat polimorfik yang rendah dan mewakili dua kelompok berbeda karena lokasi geografis dan inangnya. Hasilnya sesuai dengan temuan yang dilaporkan bahwa populasi *S. scabiei* yang beradaptasi dan terpisah secara geografis dikarakterisasi menggunakan DNA 16S. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tungau dapat diisolasi secara genetik. Telah dilaporkan bahwa tungau *S. scabiei* dikelompokkan berdasarkan inangnya menggunakan penanda mikrosatelit, menunjukkan bahwa tungau *S. scabiei* pada manusia dan anjing berbeda secara genetik. Namun, penelitian lain memvalidasi bahwa pengelompokan tungau *S. scabiei* dipengaruhi oleh spesies inang dan lokasi geografis, sementara tidak ada hubungan antara spesifisitas inang dan lokasi geografis yang ditunjukkan dengan menggunakan 12S rRNA (Naz, Chaudhry, Rizvi, & Ismail, 2018).

Tiga penanda mikrosatelit yaitu Sarms1, Sarms15, dan Sarms20 menunjukkan polimorfisme sebagai variabilitas alelik antara dan di dalam populasi. Penanda polimorfik membantu mengamati perbedaan bahkan dalam populasi yang relatif homozigot dengan variabilitas antar populasi yang diketahui dengan menilai alel masing-masing serta pemisahan geografis tambahan antara populasi yang berhubungan

dengan inang. Populasi multialel di antara dan di dalam populasi mungkin disebabkan oleh beberapa kejadian infeksi. Populasi multi alelik juga dapat menunjukkan bahwa tungau *Sarcoptes* dalam populasi manusia bersifat heterozigot seperti yang dilaporkan oleh Zahler et al. yang membenarkan pandangan bahwa genus *Sarcoptes* terdiri dari spesies tunggal yang heterogen (Naz et al., 2018).

## 5. Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan di atas, telaah genom skabies ini memberikan referensi bagi para peneliti yang ingin mengembangkan metode untuk mencegah, mengobati, dan mengendalikan penyakit ini secara efektif. Selain itu, artikel ini merangkum studi tentang filogeni, evolusi, dan interaksi inang-parasit, termasuk modulasi sistem imun bawaan dan adaptif inang. Dari hasil sekuensing, perakitan, dan anotasi pada genom mitokondria tungau skabies, para ahli menyelidiki keragaman genetik dalam setiap infestasi. Pengembangan sumber daya genomik untuk mempelajari tungau skabies akan mempercepat penelitian terhadap parasit ini, seperti halnya rangkaian genom untuk penyakit parasit terabaikan lainnya. Sekuens genom mitokondria tungau skabies akan memfasilitasi penelitian genetika populasi lebih lanjut di bidang ini. Meski terdapat hasil studi multi-lokus yang menunjukkan bahwa varietas tungau *Sarcoptes* yang berbeda berasal dari spesies inang dan wilayah geografis yang berbeda, para ahli merekomendasikan riset lebih lanjut mengenai gen umum *S. scabiei* yang mewakili keberadaan spesies tunggal. Penelitian lain pun mewakili variabilitas ekologi *S. scabiei* karena seringnya kawin silang varietas berbeda yang berkontribusi terhadap diskriminasi genetik antar populasi, yaitu *S. scabiei* yang heterogen. Untuk itu perlu penggambaran yang jelas dalam mengkarakterisasi gen multilokus parasit dari berbagai inang, terutama manusia dan hewan. Alat biologi molekuler tingkat lanjut, yaitu perbandingan genomik populasi dan genetika, juga diperlukan untuk pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme genetik yang bertanggung jawab atas adaptasi inang dan segregasi geografis pada *S. scabiei*.

## Referensi

- Bergstrom, F. C., Reynolds, S., Johnstone, M., Pike, R. N., Buckle, A. M., Kemp, D. J., et al. (2009). Scabies mite inactivated serine protease paralogs inhibit the human complement system. *The Journal of Immunology*, 182(12), 7809-7817.
- Chaisiri, K., McGarry, J. W., Morand, S., & Makepeace, B. L. (2015). Symbiosis in an overlooked microcosm: a systematic review of the bacterial flora of mites. *Parasitology*, 142(9), 1152-1162.
- Klimov, P. B., & OConnor, B. (2013). Is permanent parasitism reversible?—Critical evidence from early evolution of house dust mites. *Systematic biology*, 62(3), 411-423.
- Makouloutou, P., Suzuki, K., Yokoyama, M., Takeuchi, M., Yanagida, T., & Sato, H. (2015). Involvement of two genetic lineages of *Sarcoptes scabiei* mites in a local mange epizootic of wild mammals in Japan. *Journal of Wildlife Diseases*, 51(1), 69-78.
- Mofiz, E., Seemann, T., Bahlo, M., Holt, D., Currie, B. J., Fischer, K., et al. (2016). Mitochondrial genome sequence of the scabies mite provides insight into the genetic diversity of individual scabies infections. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004384.
- Morgan, M. S., Arlian, L. G., & Markey, M. P. (2013). *Sarcoptes scabiei* mites modulate gene expression in human skin equivalents. *PLoS One*, 8(8), e71143.
- Naessens, E., Dubreuil, G., Giordanengo, P., Baron, O. L., Minet-Kebdani, N., Keller, H., et al. (2015). A secreted MIF cytokine enables aphid feeding and represses plant immune responses. *Current Biology*, 25(14), 1898-1903.
- Naz, S., Chaudhry, F. R., Rizvi, D. A., & Ismail, M. (2018). Genetic characterization of *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* from scabies patients in Pakistan. *Trop Biomed*, 35(3), 796-803.
- Oleaga, A., Alasaad, S., Rossi, L., Casais, R., Vicente, J., Maione, S., et al. (2013). Genetic epidemiology of *Sarcoptes scabiei* in the Iberian wolf in Asturias, Spain. *Veterinary parasitology*, 196(3-4), 453-459.
- Renteria-Solis, Z., Min, A., Alasaad, S., Müller, K., Michler, F. U., Schmäschke, R., et al. (2014). Genetic epidemiology and pathology of raccoon-derived *Sarcoptes* mites from urban areas of Germany. *Medical and veterinary entomology*, 28(S1), 98-103.

- Reynolds, S. L., Pike, R. N., Mika, A., Blom, A. M., Hofmann, A., Wijeyewickrema, L. C., et al. (2014). Scabies mite inactive serine proteases are potent inhibitors of the human complement lectin pathway. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(5), e2872.
- Ribeiro, J. M., Anderson, J. M., Manoukis, N. C., Meng, Z., & Francischetti, I. M. (2011). A further insight into the sialome of the tropical bont tick, *Amblyomma variegatum*. *BMC genomics*, 12, 1-11.
- Rider, S. D., Morgan, M. S., & Arlian, L. G. (2015). Draft genome of the scabies mite. *Parasites & vectors*, 8, 1-14.
- Simão, F. A., Waterhouse, R. M., Ioannidis, P., Kriventseva, E. V., & Zdobnov, E. M. (2015). BUSCO: assessing genome assembly and annotation completeness with single-copy orthologs. *Bioinformatics*, 31(19), 3210-3212.
- Thomas, J., Peterson, G. M., Walton, S. F., Carson, C. F., Naunton, M., & Baby, K. E. (2015). Scabies: an ancient global disease with a need for new therapies. *BMC infectious diseases*, 15, 1-6.
- Thomas, W. R. (2015). Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergology International*, 64(4), 304-311.
- Trasia, R. F. (2024). Dampak Penyakit Infeksi Parasit terhadap Status Gizi. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 3(2), 75-80.
- Zhang, Z.-Q. (2011). *Animal biodiversity: An outline of higher-level classification and survey of taxonomic richness*: Magnolia press.
- Zhao, Y., Cao, Z., Cheng, J., Hu, L., Ma, J., Yang, Y., et al. (2015). Population identification of *Sarcoptes hominis* and *Sarcoptes canis* in China using DNA sequences. *Parasitology research*, 114, 1001-1010.