Jurnal Biologi Tropis

Original Research Paper

The Role of HLA and Non-HLA Factors in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes, Systemic Lupus Erythematosus, and Rheumatoid Arthritis

Anisa*, Irenezka Maghfira Putri Dimulyo, Wibisono Hasanul Muhtaram, Danda Ananda, Lalu Ahmad Gamal Arigi

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History
Received : October 15th, 2026
Revised : October 23th, 2026
Accepted : November 23th, 2026

*Corresponding Author: **Anisa**, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;
Email: anisakedokteran@gmail.com

Abstract: Autoimmune diseases arise from the loss of immune tolerance to self-antigens and involve interactions between genetic susceptibility and environmental factors. This review aims to compare the roles of human leukocyte antigen (HLA) and non-HLA genes in the pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), and Rheumatoid Arthritis (RA). A narrative literature review was conducted using PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar, covering publications from 2016 to 2026. Seventeen articles were included in the qualitative synthesis. In T1DM, susceptibility is associated with HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8 haplotypes, while HLA variants, including HLA-DR2 and HLA-DR3, are associated with SLE susceptibility. In RA, specific HLA-DRB1 alleles encoding the *shared epitope* are associated with increased disease risk. Non-HLA genes, including INS, GLIS3, and IFIH1 in T1DM and PTPN22 in autoimmune susceptibility, contribute to immune regulation and inflammatory pathways. Environmental factors, such as infections and ultraviolet exposure, may interact with genetic predisposition. Overall, HLA and non-HLA genes contribute to shared and disease-specific mechanisms of autoimmunity. Understanding these interactions may support further research into genetic risk assessment and disease-specific diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: Autoimmune disease; HLA; Non-HLA genes; Type 1 diabetes mellitus; Systemic lupus erythematosus; Rheumatoid arthritis.

Pendahuluan

Penyakit autoimun merupakan kondisi yang terjadi akibat hilangnya toleransi sistem imun terhadap komponen tubuh sendiri (*self-antigens*), sehingga respons imun menyerang jaringan normal dan dapat menyebabkan kerusakan organ serta peradangan kronis. Berdasarkan manifestasi klinisnya, penyakit autoimun dapat bersifat spesifik organ maupun sistemik dengan melibatkan berbagai organ dan jaringan. Penyakit ini menjadi masalah kesehatan karena perjalanan klinisnya yang kompleks dan berpotensi menimbulkan morbiditas jangka panjang (Abbas *et al*., 2020).

Patogenesis penyakit autoimun melibatkan interaksi antara faktor genetik, mekanisme imunologis, dan lingkungan. Kegagalan toleransi imun memungkinkan limfosit autoreaktif bertahan dan merespons antigen tubuh sendiri. Dalam kondisi tertentu, paparan lingkungan, seperti infeksi, dapat memengaruhi aktivasi respons imun dan memperburuk proses inflamasi. Interaksi tersebut berkontribusi terhadap terbentuknya autoantibodi, aktivasi sel efektor, dan kerusakan jaringan, meskipun mekanisme yang dominan dapat berbeda antarpenyakit (Abbas *et al*., 2020).

Faktor genetik merupakan salah satu komponen penting dalam kerentanan terhadap penyakit autoimun. Gen *Human Leukocyte Antigen* (HLA), yang berperan dalam presentasi antigen kepada sel T, memiliki hubungan dengan risiko sejumlah penyakit autoimun. Pada *Type 1*

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

© 2026 The Author(s). This article is open access

Diabetes Mellitus (T1DM), haplotipe HLA-DR dan HLA-DQ tertentu berhubungan dengan kerentanan penyakit. Pada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), variasi HLA berkaitan dengan pengenalan antigen dan regulasi respons imun, sedangkan pada *Rheumatoid Arthritis* (RA), alel tertentu dari *HLA-DRB1* yang membawa motif *shared epitope* berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit. Selain HLA, gen non-HLA turut berkontribusi melalui jalur yang berkaitan dengan regulasi limfosit, pensinyalan imun, dan respons inflamasi (Giwa *et al*., 2020; Abbas *et al*., 2020).

T1DM, SLE, dan RA penting untuk dikaji secara komparatif karena ketiganya memiliki dasar autoimunitas, tetapi menunjukkan sasaran imun dan manifestasi klinis yang berbeda. T1DM terutama ditandai oleh kerusakan sel beta pankreas yang memproduksi insulin, SLE merupakan penyakit sistemik dengan keterlibatan berbagai organ, sedangkan RA terutama ditandai oleh inflamasi kronis pada sendi. Perbedaan tersebut memberikan kerangka untuk menelaah bagaimana variasi HLA dan gen non-HLA berkontribusi terhadap kerentanan penyakit melalui mekanisme biologis yang serupa maupun spesifik.

Meskipun hubungan antara variasi genetik dan penyakit autoimun telah banyak diteliti, diperlukan sintesis komparatif yang menghubungkan kontribusi HLA dengan jalur biologis gen non-HLA, perbedaan fenotipe penyakit, serta kemungkinan interaksi antara predisposisi genetik dan faktor lingkungan pada ketiga penyakit tersebut. Tanpa kerangka perbandingan tersebut, temuan mengenai gen dan mekanisme imunologis berisiko dipahami secara terpisah sehingga persamaan dan perbedaan patogenesisnya sulit diidentifikasi secara menyeluruh.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, tinjauan ini bertujuan menganalisis dan membandingkan peran gen HLA dan non-HLA dalam patogenesis T1DM, SLE, dan RA, dengan menitikberatkan pada mekanisme biologis yang mendasari kerentanan penyakit, perbedaan manifestasi klinis, serta interaksi faktor genetik dan lingkungan. Kontribusi tinjauan ini terletak pada penyusunan kerangka komparatif untuk mengidentifikasi mekanisme yang sama dan spesifik pada masing-masing penyakit. Sintesis ini diharapkan dapat memperjelas pemahaman mengenai dasar genetik autoimunitas dan menjadi landasan bagi penelitian lanjutan terkait stratifikasi risiko, diagnosis, dan pengembangan pendekatan terapeutik yang lebih terarah (Harroud & Hafler, 2026).

Bahan dan Metode

Penelitian ini menggunakan metode *narrative literature review* untuk mengkaji dan menyintesis bukti ilmiah mengenai peran *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dan gen non-HLA dalam patogenesis *Type 1 Diabetes Mellitus* (T1DM), *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), dan *Rheumatoid Arthritis* (RA). Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Buku ajar imunologi, termasuk *Cellular and Molecular Immunology* oleh Abbas et al., digunakan sebagai sumber konseptual untuk menjelaskan prinsip dasar toleransi imun dan mekanisme autoimunitas, bukan sebagai pengganti artikel penelitian primer.

Strategi pencarian menggunakan kata kunci *"Human Leukocyte Antigen"*, *"HLA"*, *"non-HLA genes"*, *"autoimmune disease"*, *"Type 1 Diabetes Mellitus"*, *"Systemic Lupus Erythematosus"*, dan *"Rheumatoid Arthritis"*. Kata kunci dikombinasikan menggunakan operator Boolean AND dan OR. Contoh kombinasi pencarian adalah: *("HLA" OR "Human Leukocyte Antigen") AND ("non-HLA genes" OR "genetic susceptibility") AND ("autoimmune disease" OR "autoimmunity")*. Pencarian khusus untuk setiap penyakit dilakukan dengan mengombinasikan istilah genetik dan penyakit terkait, misalnya *("HLA" OR "non-HLA genes") AND ("Type 1 Diabetes Mellitus")*, serta kombinasi serupa untuk SLE dan RA. Rentang publikasi yang ditargetkan adalah sepuluh tahun sebelum penelusuran dilakukan, yaitu 2016-2026.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian primer dan artikel tinjauan yang membahas hubungan HLA atau gen non-HLA dengan kerentanan maupun patogenesis T1DM, SLE, dan RA; menjelaskan mekanisme biologis atau jalur imunologis yang relevan; serta tersedia dalam teks lengkap dan diterbitkan dalam bahasa Indonesia maupun bahasa. Literatur yang tidak relevan dengan fokus kajian, tidak membahas aspek genetik atau mekanisme autoimunitas yang

diteliti, merupakan duplikasi, atau tidak menyediakan informasi yang memadai untuk menjawab tujuan tinjauan dikeluarkan. Buku ajar digunakan secara terbatas sebagai sumber teori dasar, sedangkan sintesis utama didasarkan pada artikel ilmiah yang memenuhi kriteria kajian.

Proses seleksi dilakukan melalui pemeriksaan relevansi judul dan abstrak, kemudian penelaahan teks lengkap berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelusuran menghasilkan 28 rekaman. Setelah penghapusan duplikasi dan penilaian relevansi, 23 artikel diperiksa melalui teks lengkap dan 17 artikel dipilih sebagai sumber utama sintesis. Alasan pengeluaran artikel pada setiap tahap dicatat berdasarkan kesesuaiannya dengan fokus kajian. Rincian jumlah rekaman dan alasan eksklusi harus dilengkapi berdasarkan catatan penelusuran yang tersedia.

Data dianalisis secara kualitatif dengan mengidentifikasi, mengelompokkan, dan membandingkan temuan mengenai kontribusi HLA, gen non-HLA, jalur biologis, manifestasi penyakit, serta interaksi faktor genetik dan lingkungan pada T1DM, SLE, dan RA. Temuan kemudian disintesis untuk mengidentifikasi persamaan, perbedaan, dan implikasi biologis antarketiga penyakit. Pengelolaan referensi dilakukan menggunakan *Mendeley Reference Manager*.

Sumber yang lebih lama dari rentang publikasi utama dapat digunakan secara terbatas apabila diperlukan untuk menjelaskan konsep dasar atau temuan penting yang menjadi landasan perkembangan bidang kajian. Oleh karena itu, sumber konseptual seperti buku ajar imunologi dan artikel terdahulu tidak diperlakukan sebagai bukti utama untuk menggambarkan perkembangan penelitian terkini.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan literatur yang ditelaah, kontribusi faktor genetik terhadap perkembangan penyakit autoimun menunjukkan pola yang berbeda pada setiap penyakit. Variasi gen HLA terutama berperan dalam proses presentasi antigen dan pengenalan oleh sel T, sedangkan gen non-HLA turut mempengaruhi berbagai mekanisme regulasi respons imun, termasuk aktivasi limfosit dan produksi mediator inflamasi. Perbedaan kontribusi genetik tersebut tercermin pada Type 1 Diabetes Mellitus, Systemic Lupus Erythematosus, dan Rheumatoid Arthritis, yang memiliki karakteristik mekanisme autoimun serta variasi genetik yang berbeda. Pembahasan berikut menguraikan peran gen HLA dan non-HLA dalam patogenesis *Type 1 Diabetes Mellitus, Systemic Lupus Erythematosus,* dan *Rheumatoid Arthritis* secara lebih spesifik.

Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 (*Type 1 Diabetes Mellitus* atau T1DM) merupakan penyakit autoimun multifaktorial yang berkembang melalui interaksi antara predisposisi genetik dan faktor lingkungan (Ghazy, 2023). Variasi genetik, terutama pada lokus *Human Leukocyte Antigen* (HLA), berkontribusi terhadap kerentanan individu terhadap respons autoimun yang menargetkan sel β pankreas. Namun, predisposisi genetik tidak secara langsung menyebabkan penyakit. Faktor lingkungan, seperti infeksi virus, perubahan mikrobiota intestinal, dan faktor nutrisi, diduga berperan sebagai pemicu atau modulator autoimunitas pada individu yang rentan secara genetik. Kekuatan bukti untuk setiap faktor tersebut berbeda, dan mekanisme kausalnya masih diteliti (Zajec *et al*., 2022). Interaksi faktor genetik dan lingkungan dapat berkontribusi terhadap terganggunya toleransi imun terhadap antigen sel β pankreas (Powers, 2021).

Proses autoimun melibatkan interaksi antara sel imun bawaan dan adaptif serta dapat menyebabkan infiltrasi sel imun ke pulau Langerhans, tempat sel β pankreas berada. Limfosit T berperan penting dalam kerusakan sel β. Sel T CD4+ membantu mengatur respons imun dan dapat menghasilkan mediator proinflamasi, sedangkan sel T CD8+ mengenali antigen yang dipresentasikan melalui molekul HLA kelas I pada sel β dan dapat menyebabkan kerusakan sel secara langsung (Powers, 2021). Limfosit B juga berkontribusi melalui presentasi antigen dan produksi autoantibodi terhadap antigen sel β, termasuk insulin, *glutamic acid decarboxylase 65* (GAD65), *insulinoma-associated protein 2* (IA-2), dan *zinc transporter 8* (ZnT8). Autoantibodi tersebut merupakan penanda penting autoimunitas T1DM, tetapi keberadaannya tidak berarti bahwa autoantibodi

itu sendiri merupakan penyebab utama destruksi sel β (Zajec *et al*., 2022).

Kerusakan sel β berlangsung secara progresif dengan tingkat dan kecepatan yang bervariasi antarindividu. Ketika massa dan fungsi sel β menurun secara bermakna, sekresi insulin tidak lagi mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh. Defisiensi insulin yang berat menyebabkan penurunan utilisasi glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin serta peningkatan produksi glukosa hepatik, sehingga kadar glukosa darah meningkat dan terjadi hiperglikemia (Powers, 2021).

Peran Gen HLA dan Non-HLA dalam Patogenesis DMT1

Faktor genetik berkontribusi terhadap kerentanan *Type 1 Diabetes Mellitus* (T1DM), terutama melalui wilayah *Human Leukocyte Antigen* (HLA). Gen HLA kelas II, khususnya *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, dan *HLA-DQB1*, mengode molekul yang mempresentasikan antigen kepada limfosit T CD4+. Variasi gen pada wilayah pengikatan peptida dapat memengaruhi presentasi antigen dan respons imun terhadap sel β pankreas (Sticht *et al*., 2021).

Haplotipe HLA-DR3-DQ2 dan HLA-DR4-DQ8 berhubungan dengan peningkatan risiko T1DM, terutama ketika keduanya diwariskan pada kromosom homolog yang berbeda. Sebaliknya, kombinasi *HLA-DRB1*15:01*, *HLA-DQA1*01:02*, dan *HLA-DQB1*06:02* umumnya berkaitan dengan efek protektif. Namun, kekuatan asosiasi tersebut dapat berbeda menurut latar belakang populasi dan kombinasi alel yang dimiliki individu (Giwa *et al*., 2020; Sticht *et al*., 2021). Dalam interpretasinya, alel merupakan variasi pada suatu lokus, genotipe menunjukkan kombinasi alel individu, sedangkan haplotipe merupakan kombinasi alel pada lokus berdekatan yang diwariskan bersama. Oleh karena itu, risiko T1DM tidak dapat ditentukan hanya berdasarkan keberadaan satu penanda HLA.

Selain HLA, gen non-HLA berkontribusi terhadap kerentanan T1DM melalui regulasi imun, pemeliharaan toleransi, fungsi sel β pankreas, dan respons imun bawaan (Grant *et al*., 2020; Laine *et al*., 2022). Gen *INS* berhubungan dengan produksi insulin dan toleransi imun terhadap insulin sebagai autoantigen, sedangkan *GLIS3* berperan dalam perkembangan dan fungsi sel β pankreas. Sementara itu, *PTPN22* terlibat dalam regulasi pensinyalan limfosit, *CTLA4* membatasi aktivasi sel T, dan *IL2RA* mengode subunit α reseptor interleukin-2 (CD25) yang mendukung fungsi sel T regulator. Variasi pada gen-gen tersebut dapat memengaruhi keseimbangan aktivasi dan regulasi respons imun, tetapi tidak secara langsung memastikan terjadinya T1DM pada setiap individu (Giwa *et al*., 2020; Grant *et al*., 2020).

Gen *IFIH1* juga berkaitan dengan kerentanan T1DM. Gen ini mengode *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5), yaitu sensor RNA untai ganda yang berperan dalam pengenalan RNA virus dan aktivasi respons interferon tipe I melalui jalur pensinyalan MAVS. MDA5 berbeda dari RIG-I, yang dikodekan oleh gen *DDX58*, meskipun keduanya termasuk keluarga reseptor *RIG-I-like receptors* (Liu *et al*., 2020; Grant *et al*., 2020). Hubungan *IFIH1* dengan T1DM menunjukkan kemungkinan keterlibatan respons imun bawaan, tetapi tidak membuktikan bahwa aktivasi MDA5 secara langsung menyebabkan serangan sel T terhadap sel β pankreas.

Secara keseluruhan, gen HLA terutama berperan dalam presentasi antigen, sedangkan gen non-HLA berkontribusi melalui regulasi limfosit, toleransi imun, fungsi sel β, dan respons terhadap infeksi. Interaksi faktor genetik tersebut dapat meningkatkan atau menurunkan kerentanan terhadap T1DM, tetapi perkembangan penyakit juga dipengaruhi faktor non-genetik. Oleh karena itu, interpretasi risiko perlu mempertimbangkan jenis variasi genetik, kombinasi alel, dan latar belakang populasi.

Patogenesis SLE

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) merupakan penyakit autoimun multisistem yang berkembang melalui interaksi kompleks antara predisposisi genetik dan faktor lingkungan. Kelainan genetik yang menyebabkan defisiensi komponen awal sistem komplemen, terutama C1q, C2, dan C4, dapat meningkatkan kerentanan terhadap SLE melalui gangguan pembersihan sel apoptotik dan kompleks imun sehingga antigen diri lebih lama berada di lingkungan ekstraseluler (Jia *et al*., 2022). Faktor lingkungan, terutama paparan radiasi ultraviolet dan infeksi, juga dapat menjadi pemicu atau modulator respons autoimun pada individu

dengan predisposisi genetik. Manifestasi SLE dapat melibatkan berbagai organ, termasuk kulit, dengan *malar rash* atau ruam berbentuk kupu-kupu sebagai salah satu manifestasi kutaneus yang khas (Cooper *et al*., 2021).

Patogenesis SLE melibatkan hilangnya toleransi imun terhadap antigen diri yang berasal, antara lain, dari komponen nuklear sel. Pada individu dengan predisposisi genetik, paparan radiasi ultraviolet atau faktor lingkungan lainnya dapat meningkatkan kematian sel dan pelepasan materi nuklear. Apabila proses eliminasi sel apoptotik dan sisa sel berlangsung tidak optimal, antigen diri dapat terakumulasi dan lebih mudah dikenali oleh sistem imun. Materi yang mengandung asam nukleat tersebut dapat mengaktifkan sistem imun bawaan melalui reseptor pengenal pola, sehingga merangsang produksi interferon tipe I, terutama interferon-α. Interferon tipe I berkontribusi terhadap aktivasi dan pematangan sel imun serta memperkuat respons imun bawaan dan adaptif. Dalam lingkungan imun yang mendukung terjadinya autoimunitas, limfosit T dan B autoreaktif dapat teraktivasi. Limfosit B dapat mengenali antigen melalui reseptor sel B (*B-cell receptor*), kemudian memproses dan menyajikan antigen kepada limfosit T helper yang sesuai. Interaksi antarsel tersebut, bersama sinyal kostimulasi dan sitokin, mendukung proliferasi serta diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma penghasil autoantibodi dan, pada sebagian respons, sel B memori.

Autoantibodi yang dihasilkan, antara lain terhadap DNA untai ganda dan kompleks protein–asam nukleat, dapat berikatan dengan antigen diri yang tersedia dan membentuk kompleks imun. Kompleks imun tersebut dapat mengendap pada jaringan atau terbentuk secara lokal, kemudian mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur yang relevan, terutama jalur klasik. Aktivasi komplemen menghasilkan mediator inflamasi dan dapat meningkatkan rekrutmen serta aktivasi sel efektor, termasuk neutrofil dan monosit. Sel-sel tersebut kemudian melepaskan mediator inflamasi, enzim proteolitik, dan spesies oksigen reaktif yang berkontribusi terhadap cedera jaringan. Komplemen juga berperan dalam pembersihan kompleks imun; oleh karena itu, defisiensi komponen komplemen awal dapat memperburuk gangguan eliminasi kompleks imun sekaligus meningkatkan kerentanan terhadap autoimunitas. Proses yang berulang antara pelepasan antigen diri, aktivasi imun, produksi autoantibodi, pembentukan kompleks imun, dan inflamasi dapat mempertahankan respons autoimun serta menyebabkan kerusakan berbagai organ. Derajat keterlibatan mekanisme tersebut berbeda antarpasien dan berkontribusi terhadap manifestasi klinis SLE yang multisistem (Ameer *et al*., 2022).

Peran Gen HLA dan Non-HLA dalam Patogenesis SLE

HLA merupakan kelompok gen yang mengode molekul *major histocompatibility complex* (MHC) dan berperan dalam presentasi antigen kepada limfosit T. Wilayah MHC pada kromosom 6p21 berkontribusi terhadap kerentanan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Dari 330 lokus risiko SLE yang dikaji, sebanyak 44 lokus berada pada wilayah tersebut. Tingginya variasi genetik dan *linkage disequilibrium* menyebabkan asosiasi HLA dengan SLE melibatkan berbagai lokus dan kombinasi alel (Laurynenka & Harley, 2024).

Molekul HLA kelas II, khususnya HLA-DR dan HLA-DQ, menyajikan peptida kepada limfosit T CD4+ dan berkontribusi terhadap regulasi respons imun adaptif. Pada individu yang rentan, presentasi antigen diri dapat mendukung aktivasi limfosit T autoreaktif yang memberikan bantuan kepada limfosit B melalui interaksi antarsel, kostimulasi, dan sitokin. Proses tersebut mendorong proliferasi serta diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma penghasil autoantibodi. Autoantibodi kemudian berikatan dengan antigen diri dan membentuk kompleks imun yang dapat mengendap pada jaringan atau terbentuk secara lokal. Kompleks imun mengaktifkan sistem komplemen dan merekrut sel inflamasi yang melepaskan mediator perusak jaringan. Gangguan eliminasi sel apoptotik dan kompleks imun juga meningkatkan ketersediaan antigen diri sehingga mempertahankan siklus aktivasi autoimun dan inflamasi (*vicious cycle*). Mekanisme ini melibatkan interaksi berbagai komponen sistem imun, bukan perubahan langsung sel B memori menjadi sel plasma akibat sisa apoptosis (Ameer *et al*., 2022).

Asosiasi alel HLA dengan SLE dapat berbeda antarpopulasi. Hanscombe *et al*. (2018)

melaporkan hubungan sejumlah alel HLA kelas I dan II dengan risiko SLE, termasuk HLA-B*08:01, HLA-B*18:01, HLA-DQA1*01:02, dan *HLA-DQB1*02:01 pada populasi keturunan Eropa, serta HLA-C*17:01, HLA-B*08:01, dan HLA-DRB1*15:03 pada populasi Afrika-Amerika. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa hubungan HLA dengan kerentanan SLE perlu ditafsirkan berdasarkan populasi dan kombinasi alel yang diteliti (Hanscombe *et al*., 2018).

Selain HLA, gen non-HLA turut berkontribusi terhadap kerentanan SLE melalui regulasi respons imun dan inflamasi. Variasi pada STAT4 dan IRF5, yang terlibat dalam jalur interferon tipe I, dikaitkan dengan kerentanan dan karakteristik imunologis penyakit. Sementara itu, PTPN22 berperan dalam pengaturan pensinyalan limfosit dan TNFAIP3 mengode protein A20 yang membantu membatasi aktivasi jalur inflamasi. Variasi pada gen-gen tersebut dapat memengaruhi regulasi imun, tetapi tidak secara langsung menentukan tingkat keparahan atau organ yang mengalami kerusakan pada setiap pasien (Chen *et al*., 2022; Sultan & Lee, 2022).

Reid *et al*. (2020) melaporkan bahwa skor risiko genetik (*genetic risk score*, GRS) berdasarkan 57 lokus risiko SLE berasosiasi dengan sejumlah luaran, termasuk onset penyakit yang lebih dini, kerusakan organ, gangguan ginjal, dan kelangsungan hidup pada kohort yang diteliti. Namun, asosiasi pada tingkat kelompok tidak otomatis menunjukkan kemampuan GRS untuk memprediksi prognosis individual. Kerentanan penyakit, usia onset, aktivitas penyakit, akumulasi kerusakan organ, dan mortalitas merupakan luaran yang berbeda sehingga perlu dianalisis secara terpisah (Reid *et al*., 2020).

Secara keseluruhan, gen HLA berperan terutama dalam presentasi antigen, sedangkan gen non-HLA berkontribusi terhadap regulasi limfosit, jalur interferon, dan pengendalian inflamasi. Variasi genetik tersebut dapat meningkatkan kerentanan terhadap SLE dan berasosiasi dengan karakteristik klinis tertentu. Namun, manifestasi dan perjalanan penyakit juga dipengaruhi faktor lingkungan serta kondisi klinis, sehingga asosiasi genetik tidak dapat langsung dianggap sebagai penentu keparahan atau prediktor prognosis individual.

Patogenesis RA

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang berkembang melalui beberapa tahap, dimulai dari fase autoimunitas pra-klinis hingga inflamasi sinovial dan kerusakan sendi. Faktor lingkungan, seperti merokok, perubahan mikrobiota, dan inflamasi pada jaringan mukosa, dapat berkontribusi terhadap modifikasi protein, terutama sitrulinasi oleh enzim *peptidyl arginine deiminase* (PAD). Perubahan ini menghasilkan protein yang berpotensi dikenali sebagai antigen oleh sistem imun pada individu yang rentan (Curran *et al*., 2020).

Hilangnya toleransi imun terhadap protein yang dimodifikasi dapat memicu pembentukan autoantibodi, terutama *rheumatoid factor* (RF) dan *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA). Autoantibodi juga dapat terbentuk terhadap protein yang mengalami modifikasi lain, seperti karbamilasi dan asetilasi. RF dan ACPA dapat terdeteksi beberapa tahun sebelum artritis klinis muncul. Namun, tidak semua individu dengan autoantibodi akan berkembang menjadi RA, karena progresi penyakit turut dipengaruhi faktor genetik, lingkungan, dan regulasi sistem imun (Steiner & Toes, 2024).

Ketika penyakit berkembang menjadi artritis klinis, aktivasi sel T, sel B, makrofag, dan sel imun lainnya mempertahankan inflamasi sinovial melalui pelepasan mediator proinflamasi, terutama *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6). Inflamasi kronis menyebabkan perubahan pada *fibroblast-like synoviocytes* (FLS), yang menjadi lebih proliferatif dan invasif serta menghasilkan kemokin dan enzim *matrix metalloproteinases* (MMPs). Mediator tersebut berkontribusi terhadap degradasi matriks ekstraseluler dan kartilago (Steiner & Toes, 2024; Komatsu & Takayanagi, 2022).

Kerusakan tulang terutama terjadi melalui peningkatan diferensiasi dan aktivitas osteoklas yang dirangsang oleh *receptor activator of nuclear factor-κB ligand* (RANKL). Bersama inflamasi persisten dan aktivitas FLS, proses ini menyebabkan erosi tulang dan kerusakan progresif struktur sendi (Komatsu & Takayanagi, 2022). ACPA juga dapat berkontribusi terhadap inflamasi dan aktivasi osteoklas, sedangkan kompleks imun dapat mengaktifkan reseptor Fc dan memperkuat respons inflamasi. Selain itu,

neutrophil extracellular traps (NETs) yang mengandung protein tersitrulinasi dapat menyediakan antigen tambahan dan mendukung pemeliharaan respons autoimun (Ma *et al*., 2024). Dengan demikian, patogenesis RA melibatkan interaksi antara predisposisi autoimun, faktor lingkungan, pembentukan autoantibodi, inflamasi sinovial, serta aktivasi FLS dan osteoklas. Keberadaan autoantibodi menunjukkan adanya respons autoimun yang berkaitan dengan risiko RA, tetapi tidak memastikan bahwa artritis klinis dan kerusakan sendi akan berkembang pada setiap individu.

Peran Gen HLA dan Non-HLA dalam Patogenesis RA

Diabetes melitus tipe 1 (*type 1 diabetes mellitus*, T1DM), *systemic lupus erythematosus* (SLE), dan *rheumatoid arthritis* (RA) merupakan penyakit autoimun kompleks yang melibatkan interaksi faktor genetik, lingkungan, dan disregulasi sistem imun. Ketiganya memperlihatkan kontribusi wilayah *human leukocyte antigen* (HLA) dan gen non-HLA, tetapi berbeda dalam jaringan target, proses imun dominan, serta manifestasi klinis. HLA berperan terutama dalam presentasi antigen, sedangkan gen non-HLA memengaruhi berbagai tahapan respons imun, termasuk aktivasi limfosit, pensinyalan sitokin, toleransi imun, dan regulasi inflamasi.

Pada T1DM, variasi HLA kelas II, terutama haplotipe HLA-DR3-DQ2 dan HLA-DR4-DQ8, merupakan faktor kerentanan genetik utama karena berhubungan dengan presentasi antigen dan aktivasi sel T yang berkontribusi pada destruksi sel beta pankreas. Sebaliknya, haplotipe HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 berkaitan dengan efek protektif. Gen non-HLA, seperti *INS*, *PTPN22*, *CTLA4*, *IL2RA*, *IFIH1*, dan *GLIS3*, berkontribusi melalui mekanisme yang mencakup regulasi toleransi terhadap antigen sel beta, aktivasi limfosit, pensinyalan imun, dan respons terhadap asam nukleat virus (Sticht *et al*., 2021; Giwa *et al*., 2020; Grant *et al*., 2020; Laine *et al*., 2022; Liu *et al*., 2020).

Pada SLE, kerentanan genetik berkaitan dengan gangguan toleransi terhadap antigen diri, pembentukan autoantibodi, dan disregulasi respons imun bawaan maupun adaptif. Variasi HLA dapat memengaruhi presentasi antigen, sedangkan gen non-HLA berkontribusi terhadap regulasi aktivasi sel B dan T, pensinyalan interferon, serta pengendalian inflamasi. Interaksi antarsel imun dan pembentukan kompleks imun dapat mempertahankan aktivasi inflamasi serta berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Namun, pengaruh genetik terhadap kerentanan penyakit tidak selalu sejalan dengan tingkat aktivitas penyakit, pola keterlibatan organ, atau prognosis setiap pasien (Ameer *et al*., 2022; Laurynenka & Harley, 2024; Chen *et al*., 2022; Sultan & Lee, 2022).

Tabel 1. Perbandingan fungsi biologis, mekanisme, dan bukti asosiasi gen HLA dan non-HLA pada rheumatoid arthritis

Gen/lokus	Fungsi biologis	Mekanisme yang diusulkan pada RA	Bukti asosiasi	Keterbatasan atau variasi antar-populasi
HLA-DRB1	Mengode molekul MHC kelas II untuk presentasi antigen kepada sel T CD4+	Alel dengan *shared epitope* dapat memfasilitasi presentasi peptida tersitrulinasi dan mendukung pembentukan respons autoimun	Faktor risiko genetik utama, terutama pada RA ACPA-positif (Gao et al., 2024)	Besarnya risiko bergantung pada alel, jumlah alel risiko, status ACPA, dan interaksi dengan lingkungan
HLA-DQA1	Mengode rantai alfa molekul MHC kelas II	Berkontribusi pada pembentukan molekul HLA-DQ yang mempresentasikan peptida kepada sel T	Berhubungan dengan kerentanan RA dalam studi asosiasi genetik (Gao et al., 2024)	Efeknya perlu ditafsirkan bersama variasi HLA lain karena adanya keterpautan genetik (*linkage disequilibrium*)
HLA-DPB1	Mengode rantai beta molekul MHC kelas II	Berpotensi memengaruhi repertoar peptida yang dipresentasikan kepada sel T	Dilaporkan berhubungan dengan kerentanan RA (Gao et al., 2024)	Kontribusi relatif dan pola asosiasi dapat berbeda menurut varian serta populasi

Gen/lokus	Fungsi biologis	Mekanisme yang diusulkan pada RA	Bukti asosiasi	Keterbatasan atau variasi antar-populasi
HLA-A dan *HLA-B*	Mengode molekul MHC kelas I untuk presentasi antigen kepada sel T CD8+	Berpotensi memengaruhi presentasi antigen dan respons imun seluler	Termasuk lokus HLA yang dilaporkan berkaitan dengan kerentanan RA (Gao et al., 2024)	Mekanisme spesifik dan kontribusi independennya perlu dibedakan dari efek lokus HLA lain
PTPN22	Mengode protein tirosin fosfatase yang mengatur pensinyalan reseptor antigen limfosit	Variasi genetik dapat mengubah ambang aktivasi sel T dan B serta toleransi imun	Berhubungan dengan kerentanan RA, terutama pada populasi keturunan Eropa (Tizaoui et al., 2022)	Asosiasi varian yang banyak diteliti tidak konsisten atau tidak sekuat itu pada sejumlah populasi Asia
PADI4	Mengode enzim peptidil arginin deiminase 4 (PAD4)	Memengaruhi sitrulinasi protein yang dapat menghasilkan epitop autoantigenik	Beberapa polimorfisme berkaitan dengan kerentanan RA, terutama pada kelompok etnis tertentu (Muruganantham et al., 2024)	Heterogenitas antar-etnis menunjukkan bahwa asosiasi tidak dapat digeneralisasi ke semua populasi
STAT4	Faktor transkripsi dalam jalur pensinyalan sitokin	Variasi dapat memengaruhi diferensiasi dan fungsi sel T serta regulasi respons imun	Polimorfisme rs7574865 dikaitkan dengan risiko RA dalam meta-analisis (Gao et al., 2020)	Besarnya asosiasi dapat bervariasi menurut kelompok etnis dan karakteristik sampel
CTLA4	Mengode regulator negatif aktivasi sel T melalui interaksi dengan CD80/CD86	Perubahan regulasi kostimulasi dapat mengganggu pembatasan aktivasi sel T dan toleransi imun	Sejumlah polimorfisme, termasuk rs231775 dan rs3087243, dikaitkan dengan kerentanan RA (Zhou et al., 2021)	Hasil asosiasi tidak selalu konsisten antar-populasi dan antar-polimorfisme
TRAF1/C5	*TRAF1* terlibat dalam pensinyalan inflamasi, sedangkan *C5* merupakan komponen sistem komplemen	Variasi lokus berpotensi memengaruhi regulasi inflamasi dan aktivasi komplemen	Termasuk lokus non-HLA yang berulang kali dilaporkan berhubungan dengan RA (Padyukov, 2022)	Kontribusi risiko relatif lebih kecil daripada asosiasi utama pada HLA; mekanisme spesifik tiap varian belum sepenuhnya dipahami
TNFAIP3	Mengode protein A20, regulator negatif jalur NF-κB	Gangguan regulasi A20 berpotensi memperpanjang pensinyalan inflamasi	Polimorfisme tertentu, termasuk rs2230926 dan rs5029937, dilaporkan berhubungan dengan kerentanan RA (Lee & Song, 2022)	Besarnya asosiasi dapat berbeda berdasarkan populasi dan varian yang diteliti
IL6R, *IL2RA/IL2RB*, *CD40*, *CCL21*, *CCR6*, *IRF5*, *IL2/IL21*	Mengatur pensinyalan sitokin, aktivasi limfosit, kemotaksis, dan respons imun bawaan maupun adaptif	Variasi dapat memodulasi aktivasi sel T dan B, komunikasi antarsel imun, serta regulasi inflamasi	Berbagai lokus telah diidentifikasi melalui studi asosiasi genetik skala besar (Padyukov, 2022)	Efek individual umumnya relatif kecil; hubungan fungsional dan kontribusi independen setiap varian masih perlu dikaji

Pada RA, kontribusi HLA paling kuat terutama terlihat pada HLA-DRB1 yang memiliki *shared epitope*, khususnya pada penyakit ACPA-positif. Variasi tersebut berpotensi memengaruhi presentasi peptida tersitrulinasi kepada sel T dan mendukung

terbentuknya respons autoimun. Gen non-HLA, termasuk *PTPN22*, *PADI4*, *STAT4*, *CTLA4*, *TRAF1/C5*, dan *TNFAIP3*, berkaitan dengan regulasi aktivasi limfosit, pembentukan autoantigen, pensinyalan sitokin, serta pengendalian inflamasi. Jalur tersebut dapat berkontribusi pada terbentuknya autoantibodi dan peradangan sinovium yang mendasari kerusakan sendi, meskipun besarnya kontribusi setiap varian berbeda antar-populasi (Gao *et al*., 2024; Tizaoui *et al*., 2022; Muruganantham *et al*., 2024; Padyukov, 2022).

Secara komparatif, persamaan utama ketiga penyakit terletak pada kontribusi HLA terhadap presentasi antigen dan gen non-HLA terhadap pengaturan respons imun. Perbedaannya terutama berkaitan dengan jalur imun dan jaringan target yang dominan. Pada T1DM, respons autoimun berujung pada kerusakan sel beta pankreas; pada SLE, disregulasi toleransi dan pembentukan kompleks imun berkontribusi terhadap inflamasi multisistem; sedangkan pada RA, autoimunitas terhadap protein yang mengalami modifikasi, terutama protein tersitrulinasi, berkaitan dengan sinovitis kronis dan kerusakan sendi.

Perbandingan ini juga menunjukkan bahwa kontribusi genetik tidak dapat dipahami hanya berdasarkan keberadaan alel risiko. Efek suatu varian dipengaruhi oleh latar belakang genetik, frekuensi alel, interaksi dengan lingkungan, serta karakteristik imunologis dan klinis penyakit. Oleh karena itu, temuan asosiasi genetik perlu dibedakan dari bukti mekanisme biologis langsung. Secara keseluruhan, kerentanan T1DM, SLE, dan RA merupakan hasil interaksi banyak lokus genetik yang memengaruhi jalur imun yang sebagian tumpang tindih, tetapi menghasilkan proses patologis dan manifestasi klinis yang berbeda.

Kesimpulan

Gen HLA dan non-HLA berkontribusi terhadap patogenesis diabetes melitus tipe 1 (T1DM), *systemic lupus erythematosus* (SLE), dan *rheumatoid arthritis* (RA) melalui jalur imun yang saling berkaitan, tetapi memiliki mekanisme dominan dan target jaringan yang berbeda. Pada T1DM, kontribusi genetik terutama berkaitan dengan presentasi antigen dan aktivasi respons autoimun yang menyebabkan destruksi sel beta pankreas. Pada SLE, disregulasi toleransi imun, aktivasi sel B, pembentukan autoantibodi, dan kompleks imun berperan dalam mempertahankan inflamasi sistemik serta kerusakan berbagai organ. Sementara itu, pada RA, HLA-DRB1 dengan *shared epitope* dan gen non-HLA berkontribusi terhadap respons autoimun terhadap protein tersitrulinasi, pembentukan autoantibodi, serta inflamasi sinovium yang dapat menyebabkan kerusakan sendi. Dengan demikian, meskipun ketiga penyakit melibatkan interaksi faktor genetik dan disregulasi imun, perbedaan jalur patogenesisnya menunjukkan bahwa kontribusi genetik perlu dipahami sesuai karakteristik masing-masing penyakit. Sintesis ini memperjelas persamaan dan perbedaan peran HLA dan non-HLA, sekaligus menunjukkan perlunya penelitian lanjutan untuk menguji relevansi fungsional dan konsistensi asosiasi genetik pada berbagai populasi.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam penyusunan artikel ini. Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing, rekan sejawat, serta institusi yang telah menyediakan berbagai sumber referensi dan fasilitas yang mendukung proses penulisan.

Referensi

Ameer, M. A., Chaudhry, H., Mushtaq, J., Khan, O. S., Babar, M., Hashim, T., Zeb, S., Tariq, M. A., Patlolla, S. R., Ali, J., Hashim, S. N., & Hashim, S. (2022). An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. *Cureus, 14*(10), e30330. https://doi.org/10.7759/cureus.30330

Chen, D.-P., Lin, W.-T., & Yu, K.-H. (2022). Investigation of the association between the genetic polymorphisms of the co-stimulatory system and systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology, 13*, 946456. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946456

Cooper, E. E., Pisano, C. E., & Shapiro, S. C. (2021). Cutaneous manifestations of

"lupus": Systemic lupus erythematosus and beyond. *International Journal of Rheumatology, 2021*, 6610509. https://doi.org/10.1155/2021/6610509

Curran, A. M., Naik, P., Giles, J. T., & Darrah, E. (2020). PAD enzymes in rheumatoid arthritis: Pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nature Reviews Rheumatology, 16*, 301–315. https://doi.org/10.1038/s41584-020-0409-1

Gao, Y., Zhang, Y., & Liu, X. (2024). Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm, 5*(3), e509. https://doi.org/10.1002/mco2.509

Ghazy, A. A. (2023). Role of HLA-DP rs3077 and HLA-DQ rs3920 polymorphisms as risk factors for type 1 diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets, 23*(6), 850–856. https://doi.org/10.2174/1871530323666221111153102

Giwa, A. M., Ahmed, R., Omidian, Z., Majety, N., Karakus, K. E., Omer, S. M., Donner, T., & Hamad, A. R. A. (2020). Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World Journal of Diabetes, 11*(1), 13–25. https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.13

Grant, S. F. A., Wells, A. D., & Rich, S. S. (2020). Next steps in the identification of gene targets for type 1 diabetes. *Diabetologia, 63*(11), 2260–2269. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05248-8

Harroud, A., & Hafler, D. A. (2026). Common genetic factors among autoimmune diseases. *Science, 380*(6644), 485–490. https://doi.org/10.1126/science.adg2992

Hanscombe, K. B., Morris, D. L., Noble, J. A., Dilthey, A. T., Tombleson, P., Kaufman, K. M., Comeau, M., Langefeld, C. D., Alarcon-Riquelme, M. E., Gaffney, P. M., Jacob, C. O., Sivils, K. L., Tsao, B. P., Alarcon, G. S., Brown, E. E., Croker, J., Edberg, J., Gilkeson, G., James, J. A., Kamen, D. L., … Vyse, T. J. (2018). Genetic fine mapping of systemic lupus erythematosus MHC associations in Europeans and African Americans. *Human Molecular Genetics, 27*(21), 3813–3824. https://doi.org/10.1093/hmg/ddy280

Jia, C., Tan, Y., & Zhao, M. (2022). The complement system and autoimmune diseases. *Chronic Diseases and Translational Medicine, 8*(3), 184–190. https://doi.org/10.1002/cdt3.24

Komatsu, N., & Takayanagi, H. (2022). Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis—Immune cell–fibroblast–bone interactions. *Nature Reviews Rheumatology, 18*(7), 415–429. https://doi.org/10.1038/s41584-022-00793-5

Laine, A.-P., Valta, M., Toppari, J., Knip, M., Veijola, R., Ilonen, J., & Lempainen, J. (2022). Non-HLA gene polymorphisms in the pathogenesis of type 1 diabetes: Phase and endotype specific effects. *Frontiers in Immunology, 13*, 909020. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.909020

Laurynenka, V., & Harley, J. B. (2024). The 330 risk loci known for systemic lupus erythematosus (SLE): A review. *Frontiers in Lupus, 2*, 1398035. https://doi.org/10.3389/flupu.2024.1398035

Lee, Y. H., & Song, G. G. (2022). Associations between TNFAIP3 polymorphisms and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis update with trial sequential analysis. *Public Health Genomics, 25*(5–6), 174–184. https://doi.org/10.1159/000526212

Liu, C., Wang, H., Yang, C., Zhang, W., & Xu, Y. (2020). Association of IFIH1 rs1990760 polymorphism with susceptibility to type 1 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Research, 2020*.

Ma, H., Liang, X., Li, S.-S., Li, W., & Li, T.-F. (2024). The role of anti-citrullinated protein antibody in pathogenesis of RA. *Cellular and Molecular Immunology, 24*, 153. https://doi.org/10.1007/s10238-024-01359-3

Muruganantham, J. K., Thomas, S. M., Kalarani, I. B., et al. (2024). Genetic variations in PADI4 and CCR6: A comprehensive meta-analysis on rheumatoid arthritis susceptibility. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 25*, 108.

https://doi.org/10.1186/s43042-024-00550-1

Padyukov, L. (2022). Genetics of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology, 44*(1), 47–62. https://doi.org/10.1007/s00281-022-00912-0

Powers, A. C. (2021). Type 1 diabetes mellitus: Much progress, many opportunities. *The Journal of Clinical Investigation, 131*(8), e142242. https://doi.org/10.1172/JCI142242

Reid, S., Alexsson, A., Frodlund, M., Morris, D., Sandling, J. K., Bolin, K., Svenungsson, E., Jönsen, A., Bengtsson, C., Gunnarsson, I., Illescas Rodriguez, V., Bengtsson, A., Arve, S., Rantapää-Dahlqvist, S., Eloranta, M.-L., Syvänen, A.-C., Sjöwall, C., Vyse, T. J., Rönnblom, L., & Leonard, D. (2020). High genetic risk score is associated with early disease onset, damage accrual and decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases, 79*(3), 363–369. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216227

Steiner, G., & Toes, R. E. M. (2024). Autoantibodies in rheumatoid arthritis—Rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies and beyond. *Current Opinion in Rheumatology, 36*(3), 217–224. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000001006

Sticht, J., Álvaro-Benito, M., & Konigorski, S. (2021). Type 1 diabetes and the HLA region: Genetic association besides classical HLA class II genes. *Frontiers in Genetics, 12*, 683946. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.683946

Tizaoui, K., Shin, J. I., Jeong, G. H., Yang, J. W., Park, S., Kim, J. H., Hwang, S. Y., Park, S. J., Koyanagi, A., & Smith, L. (2022). Genetic polymorphism of PTPN22 in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Medicina, 58*(8), 1034. https://doi.org/10.3390/medicina58081034

Zajec, A., Trebušak Podkrajšek, K., Tesovnik, T., Šket, R., Čugalj Kern, B., Jenko Bizjan, B., Šmigoc Schweiger, D., Battelino, T., & Kovač, J. (2022). Pathogenesis of type 1 diabetes: Established facts and new insights. *Genes, 13*(4), 706. https://doi.org/10.3390/genes13040706

Zhou, C., Gao, S., Yuan, X., Shu, Z., Li, S., Sun, X., Xiao, J., & Liu, H. (2021). Association between CTLA-4 gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Aging, 13*(15), 19397–19414. https://doi.org/10.18632/aging.203349