SKRIPSI

ANALISIS *MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA KANKER PAYUDARA DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

NAUFAL ISSAN BERYLDIVITO ISKANDAR
I1011231067

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2025

ANALISIS *MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA KANKER PAYUDARA DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

NAUFAL ISSAN BERYLDIVITO ISKANDAR
I1011231067

Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2025

ANALISIS *MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA KANKER PAYUDARA DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

NAUFAL ISSAN BERYLDIVITO ISKANDAR

Disetujui oleh:

Pembimbing I	Pembimbing II
dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed	dr. Ridha Ulfah, M.Epid
NIP. 198707012014042001	NIP. 198911162019032016

Penguji I	Penguji II
dr. Eko Rustianto Suhardiman, M.Si, Med, Sp.B(K)Onk. FINACS	dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK
NIP. 197605182005011012	NIP. 198612052012122001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked

NIP. 198110042008012011

SURAT KEPUTUSAN

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TANJUNGPURA

NOMOR 9176/UN22.9/TD.06/2025

Tentang:

Penetapan Dosen Penguji Tugas Akhir (Skripsi) Mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Atas Nama: Naufal Issan Beryldivito Iskandar

Tanggal: 17 September 2025

TIM PENGUJI SKRIPSI

JABATAN	NAMA	GOL	TANDA TANGAN
1. KETUA	dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed NIP. 198707012014042001	III/d	
2. SEKRETARIS	dr. Ridha Ulfah, M. Epid NIP. 198911162019032016	III/b	
3. PENGUJI I	dr. Eko Rustianto Suhardiman, M.Si,Med, Sp.B (K)Onk. FINACS NIP.197605182005011012	IV/c	
4. PENGUJI II	dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK NIP.198612052012122001	III/c	

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Naufal Issan Beryldivito Iskandar
NIM	: I1011231067
Program Studi	: S1 Kedokteran
Fakultas	: Fakultas Kedokteran
Universitas	: Universitas Tanjungpura

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul:

"ANALISIS *MICRO*RNA SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA KANKER PAYUDARA DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*"

adalah hasil karya saya sendiri dan ditulis tanpa menggunakan bantuan sistem kecerdasan buatan berjenis *Large Language Model* (LLM), termasuk namun tidak terbatas pada ChatGPT, GPT-4, Claude, Gemini, dan sejenisnya, baik secara keseluruhan maupun sebagian dalam penulisan naskahnya.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa skripsi ini bukan hasil karya saya sendiri atau melibatkan pelanggaran etika akademik, termasuk penggunaan LLM secara tidak sesuai, maka saya siap menerima sanksi akademik sesuai dengan ketentuan yang berlaku di lingkungan Fakultas Kedokteran dan Universitas Tanjungpura.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Pontianak, 7 September 2025
Yang menyatakan,



Naufal Issan Beryldivito I.
NIM. I1011231079

ANALISIS *MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA KANKER PAYUDARA DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

Naufal Issan Beryldivito Iskandar[1], Sari Eka Pratiwi[2], Ridha Ulfah[3]

Intisari

Latar Belakang. Kanker payudara menempati urutan kedua sebagai kanker dengan kasus terbanyak dan menempati urutan keempat sebagai kanker penyebab angka kematian terbanyak di dunia pada tahun 2022. MikroRNA (miRNA) menunjukkan perannya yang signifikan dalam perkembangan kanker payudara karena sering mengalami disregulasi ekspresi pada penyakit tersebut, sehingga berpotensi menjadi strategi terapeutik terbarukan pada penyakit kanker payudara. Analisis signifikansi ekspresi miRNA melalui studi *in silico* berkontribusi terhadap pengembangan agen terapi target pada penyakit kanker payudara.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi miRNA yang mengalami penurunan ekspresi (*downregulation*) secara signifikan pada kondisi kanker payudara dibandingkan dengan kondisi normal yang berpotensi menjadi kandidat terapi target kanker payudara.

Metodologi. Peneliti melakukan *meta-analysis* terhadap data *microarray* miRNA dari *web tool* dbDEMC 3.0 dan mengolah data tersebut secara *in silico* dengan menggunakan berbagai *web tools* yang dapat diakses melalui perangkat komputer untuk mencari miRNA yang mengalami *downregulation* ekspresi yang signifikan. Identifikasi kandidat miRNA tersebut dilakukan dengan menggunakan *cut-off* berupa *P-value*≤0,05 dan log2FC<-1,5.

Hasil. Diperoleh sebanyak 5 *source* ID sebagai sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Diidentifikasi sebanyak 69 data miRNA dari 5 *source* ID tersebut dan diperoleh sebanyak 5 miRNA yang mengalami *downregulation* ekspresi yang signifikan pada jaringan tumor payudara dibandingkan dengan jaringan normal, yang terdiri dari hsa-miR-4286, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-605-5p, hsa-miR-494-3p, dan hsa-miR-491-5p.

Kesimpulan. Hasil analisis jalur fungsional dan KEGG *pathway* menunjukkan bahwa dari kelima kandidat miRNA, hanya gen-gen target hsa-miR-494-3p yang menargetkan kanker payudara secara signifikan dan gen-gen tersebut berperan penting dalam patogenesis kanker payudara, sehingga hsa-miR-494-3p direkomendasikan sebagai kandidat utama terapi target pada kanker payudara.

Kata kunci: Kanker payudara, *micro*RNA, terapi target, *meta-analysis*, *in silico*

1) Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat

2) Departemen Biologi dan Patobiologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
3) Departemen Kesehatan Masyarakat, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

ANALYSIS OF MICRORNA AS A THERAPEUTIC TARGET CANDIDATE IN BREAST CANCER USING AN IN SILICO APPROACH

Naufal Issan Beryldivito Iskandar[1], Sari Eka Pratiwi[2], Ridha Ulfah[3]

Abstract

Background. *Breast cancer ranks second as the most common type of cancer and fourth as the leading cause of cancer-related deaths worldwide in 2022. MicroRNAs (miRNAs) play a significant role in the development of breast cancer due to frequent dysregulation of their expression, making them a potential novel therapeutic strategy for breast cancer. Analysis of miRNA expression significance through in silico studies contributes to the development of targeted therapeutic agents for breast cancer.*

Objective. *This study aims to identify miRNAs that are significantly downregulated in breast cancer compared to normal conditions, which have the potential to serve as candidate targets for breast cancer therapy*

Method. *The researchers conducted a meta-analysis of miRNA microarray data from the dbDEMC 3.0 web tool and processed the data in silico using various web-based tools accessible via computer to identify miRNAs with significant downregulation. Candidate miRNAs were identified using a cut-off of P-value ≤ 0.05 and log2FC < -1.5.*

Result. *A total of 5 source IDs meeting the inclusion criteria were obtained as study samples. From these, 69 miRNAs were identified, and 5 of them were found to be significantly downregulated in breast tumor tissues compared to normal tissues, namely hsa-miR-4286, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-605-5p, hsa-miR-494-3p, and hsa-miR-491-5p.*

Conclusion. *Functional pathway and KEGG pathway analyses revealed that among the five candidate miRNAs, only the target genes of hsa-miR-494-3p were significantly associated with breast cancer, and these genes play an important role in the pathogenesis of breast cancer. Therefore, hsa-miR-494-3p is recommended as the primary candidate for targeted therapy in breast cancer.*

Keywords: *Breast cancer, microRNA, targeted therapy, meta-analysis, in silico*

1) *Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Borneo*
2) *Departement of Biology and Pathobiology, Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Kalimantan*
3) *Departement of Public Health, Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Kalimantan*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tugas akhir skripsi yang berjudul "**Analisis *micro*RNA sebagai Kandidat Terapi Target pada Kanker Payudara dengan Pendekatan *In Silico***" dengan lancar dan baik. Ditulisnya skripsi ini merupakan syarat yang harus dipenuhi penulis untuk dapat menyelesaikan Program Sarjana (S1) Kedokteran di Universitas Tanjungpura. Penulis merasa bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya dukungan, bimbingan, dan semangat dari beberapa pihak yang terlibat selama penyusunan skripsi ini. Dengan demikian, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis, Ayah Iskandar, S.Sos dan Ibu Emiliana Susanti, A.md.Keb., yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan dorongan agar penulis dapat segera menyelesaikan skripsi ini.
2. Almarhum dan almarhumah kakek dan nenek penulis, Yohanes Sabaran dan Yuliana Simu, yang selalu mendambakan cucunya untuk menjadi seorang dokter.
3. Diri penulis sendiri, Naufal Issan Beryldivito Iskandar, yang telah menyadarkan dan mengingatkan diri untuk tetap semangat dalam menyusun skripsi ini.
4. Kakak laki-laki dan kakak perempuan penulis, Nafil Issan Barcagianda Iskandar dan Daffia Rahmi Khansa Iskandar, yang selalu mendukung penulis selama proses pengerjaan skripsi.
5. Seluruh keluarga besar Yohanes Sabaran yang selalu memberi dukungan kepada penulis untuk menjadi seorang dokter pertama di keluarga besar.
6. dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
7. dr. Iit Fitrianingrum, M.Biomed, selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

8. dr. Alex, M.Biomed, selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis berkuliah di Program Studi Kedokteran Universitas Tanjungpura.
9. dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed, selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura sekaligus sebagai dosen pembimbing pertama yang telah memberikan waktu, tenaga, ilmu, dorongan, saran, dan masukan bagi penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. dr. Ridha Ulfah, M.Epid, selaku dosen pembimbing kedua skripsi yang telah memberikan arahan, masukan, dan saran dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
11. dr. Eko Rustianto Suhardiman, M.Si,Med, Sp.B(K)Onk. FINACS, selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan ilmu, kritik, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK, selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan ilmu, kritik, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Kakak tingkat penulis, Raymuntika Feli Petranadia dan Hengki, yang telah membantu mengarahkan penulis dalam menyusun skripsi ini.
14. Teman-teman Centriol 2023 1.0, Helena Sischopa Pakpahan, Ganesha Galang Yudistira, Nohan Noer Adnan, Gede Kaama Winsen, Marsya Khairunisa, Arja Hakim Rasyid, dan Zada Firja Devineir, yang telah membersamai penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
15. Teman-teman terdekat penulis, Helena Sischopa Pakpahan, Afdal Afanza, Nohan Noer Adnan, dan Ganesha Galang Yudistira, Abelia Zahra, Chelxy Christine Archilues, yang telah membersamai penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Dengan demikian, penulis sangat berharap untuk mendapatkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Akhir kata, penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat, terutama bagi pembaca dan peneliti-peneliti di luar sana yang semangat untuk mengembangkan ilmu kedokteran.

Pontianak, 21 Agustus 2025

Penulis

Naufal Issan Beryldivito Iskandar

I1011231067

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN SAMPUL i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI ii
SURAT KEPUTUSAN iii
HALAMAN ORISINALITAS SKRIPSI iv
INTISARI v
ABSTRACT vii
KATA PENGANTAR viii
DAFTAR ISI xi
DAFTAR TABEL xiv
DAFTAR GAMBAR xv
DAFTAR LAMPIRAN xviii
DAFTAR SINGKATAN xix
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 3
1.3. Tujuan Penelitian 4
1.3.1. Tujuan Umum 4
1.3.2. Tujuan Khusus 4
1.4. Manfaat Penelitian 4
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti 4
1.4.2. Manfaat Bagi Institusi 4
1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat 4
1.5. Keasliaan Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 8
2.1. Kanker Payudara 8
2.1.1. Definisi 8
2.1.2. Epidemiologi 8
2.1.3. Klasifikasi 9
2.1.4. Etiologi 13

2.1.5. Patomekanisme Molekuler 17
2.1.6. Terapi dan Penanganan 28
2.2. MikroRNA 32
2.2.1. Definisi 32
2.2.2. Biogenesis 32
2.2.3. Fungsi 34
2.2.4. Peran dalam Kanker 35
2.3. Terapi Target 36
2.3.1. Definisi 36
2.3.2. Klasifikasi 37
2.3.3. Terapi Target Berbasis MiRNA 39
2.4. *In Silico* 41
2.4.1. Definisi 41
2.4.2. Keunggulan 42
2.4.3. *Web tools* dan Perangkat Lunak pada Penelitian MikroRNA 42
2.5. Kerangka Teori 53
2.6. Kerangka Konsep 54
BAB III METODE PENELITIAN 55
3.1. Desain Penelitian 55
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian 55
3.3. Subjek Penelitian 55
3.3.1. Populasi Penelitian 55
3.3.2. Sampel Penelitian 55
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 55
3.4.1. Kriteria Inklusi 55
3.4.2. Kriteria Eksklusi 55
3.5. Variabel Penelitian 56
3.6. Definisi Operasional 56
3.7. Instrumen Penelitian 58
3.7.1. Alat 58
3.7.2. Bahan 59
3.8. Tahapan Penelitian 60

3.9. Analisis Data 61
3.10. Alur Penelitian 63
3.11. Etika Penelitian 64
3.12. Jadwal Penelitian 64
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 65
4.1. Hasil Penelitian 65
4.1.1. Identifikasi *Differentially Expressed miRNA* (DEMs) pada *Dataset* Kanker Payudara 65
4.1.2. Penentuan Spesifitas Kandidat MiRNA pada Jaringan Normal Payudara 72
4.1.3. Penentuan Kandidat MiRNA yang Mengalami *Downregulation* secara Konsisten pada Jaringan Tumor Payudara 73
4.1.4. Rekomendasi Kandidat utama MicroRNA sebagai Agen Terapi Target Kanker Payudara 110
4.2. Pembahasan 112
4.2.4. Kandidat MiRNA sebagai Terapi Target pada Kanker Payudara 112
4.2.5. Kandidat miRNA Utama sebagai Agen Terapi Target Kanker Payudara 126
4.3. Keterbatasan Penelitian 129
BAB V SIMPULAN DAN SARAN 130
5.1. Kesimpulan 130
5.2. Saran 131
DAFTAR PUSTAKA 132
LAMPIRAN 148
..... 148

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Keaslian Penelitian 5
Tabel 3. 1 Definisi operasional.....56
Tabel 3. 2 *Web tools*..... 59
Tabel 3. 3 Perangkat lunak 59
Tabel 3. 4 Jadwal penelitian 64
Tabel 4. 1 Sampel yang memenuhi kriteria.....68
Tabel 4. 2 Kesimpulan status ekspresi kandidat miRNA terpilih.....74
Tabel 4. 3 Rekomendasi kandidat utama miRNA pada terapi target kanker payudara..... 110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Klasifikasi histologi dan molekuler kanker payudara 12
Gambar 2. 2 Peran jalur mutasi gen TP53 pada *hallmarks of cancer* 19
Gambar 2. 3 Mekanisme mutan p53 dalam menginduksi penghindaran apoptosis 20
Gambar 2. 4 Mekanisme jalur mutasi gen PIK3CA pada kanker payudara 22
Gambar 2. 5 Peran jalur mutasi PIK3CA pada *hallmarks of cancer* 22
Gambar 2. 6 Mekanisme jalur mutasi gen PTEN pada kanker payudara 23
Gambar 2. 7 Peran jalur mutasi PTEN pada *hallmarks of cancer* 24
Gambar 2. 8 Mekanisme jalur mutasi gen BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara 25
Gambar 2. 9 Peran jalur mutasi gen BRCA1/BRCA2 pada *hallmarks of cancer* 26
Gambar 2. 10 Jalur pensinyalan onkogenik yang diinduksi oleh leptin 27
Gambar 2. 11 Peran jalur upregulasi leptin pada *hallmarks of cancer* 28
Gambar 2. 12 Biogenesis miRNA 34
Gambar 2. 13 Mekanisme regulasi gen oleh miRNA 35
Gambar 2. 14 Mekanisme *mi*RNA *inhibitors* 39
Gambar 2. 15 Tampilan dbDEMC 3.0 43
Gambar 2. 16 Tampilan GEO2R 43
Gambar 2. 17 *Volcano plot* dari R Shiny *tool* 44
Gambar 2. 18 Tampilan beranda R Shiny *tool* 44
Gambar 2. 19 Tampilan *web* Tissue Atlas 45
Gambar 2. 20 Analisis signifikansi miRNA 45
Gambar 2. 21 *Output* GEPIA2 46
Gambar 2. 22 Gen target miRNA 47
Gambar 2. 23 *Heatmap* MiRPathDB 47
Gambar 2. 24 Tampilan beranda Target Scan Human 8.0 48
Gambar 2. 25 Diagram venn irisan 49
Gambar 2. 26 Halaman utama Enrichr 49
Gambar 2. 27 Tampilan analisis KEGG 50

Gambar 2. 28 *Output* Shiny GO 51
Gambar 2. 29 Tampilan Orange *data mining* 52
Gambar 2. 30 Kerangka teori 53
Gambar 2. 31 Gambar kerangka konsep 54
Gambar 3. 1 Alur penelitian 63
Gambar 4. 1 Alur pemilihan sampel 66
Gambar 4. 2 *Volcano plot* 71
Gambar 4. 3 Signifikansi penurunan ekspresi hsa-miR-4286 pada kanker payudara 75
Gambar 4. 4 Irisan gen target hsa-miR-4286 pada penyakit kanker payudara... 78
Gambar 4. 5 Jalur fungsional yang dipengaruhi oleh gen target hsa-miR-4286 . 79
Gambar 4. 6 Analisis jalur pensinyalan gen target hsa-miR-4286 82
Gambar 4. 7 KEGG *pathway* yang terlibat dengan gen target hsa-miR-4286 84
Gambar 4. 8 Signifikansi penurunan ekspresi hsa-miR-296-5p pada kanker payudara 85
Gambar 4. 9 Irisan gen target hsa-miR-296-5p pada penyakit kanker payudara 86
Gambar 4. 10 Jalur fungsional yang dipengaruhi oleh gen target hsa-miR-296-5p 87
Gambar 4. 11 Analisis jalur pensinyalan gen target hsa-miR-296-5p 90
Gambar 4. 12 KEGG *pathway* yang terlibat dengan gen target hsa-miR-296-5p 89
Gambar 4. 13 Signifikansi penurunan ekspresi hsa-miR-605-5p pada kanker payudara 91
Gambar 4. 14 Irisan gen target hsa-miR-605-5p pada penyakit kanker payudara 92
Gambar 4. 15 Jalur fungsional yang dipengaruhi oleh gen target hsa-miR-605-5p 93
Gambar 4. 16 KEGG *pathway* yang terlibat dengan gen target hsa-miR-605-5p 95
Gambar 4. 17 Gen-gen yang berperan dalam jalur pensinyalan *cell cycle*..... 96
Gambar 4. 18 Signifikansi penurunan ekspresi hsa-miR-494-3p pada kanker payudara 97

Gambar 4. 19 Irisan gen target hsa-miR-494-3p pada penyakit kanker payudara 98
Gambar 4. 20 Jalur fungsional yang dipengaruhi oleh gen target hsa-miR-494-3p 99
Gambar 4. 21 Analisis jalur pensinyalan gen target hsa-miR-494-3p..... 101
Gambar 4. 22 KEGG *pathway* yang terlibat dengan gen target hsa-miR-494-3p 103
Gambar 4. 23 Signifikansi penurunan ekspresi hsa-miR-491-5p pada kanker payudara 104
Gambar 4. 24 Irisan gen target hsa-miR-491-5p pada penyakit kanker payudara 105
Gambar 4. 25 Jalur fungsional yang dipengaruhi oleh gen target hsa-miR-491-5p 106
Gambar 4. 26 KEGG *pathway* yang terlibat dengan gen target hsa-miR-491-5p 108
Gambar 4. 27 Gen yang berperan dalam jalur pensinyalan Notch *signaling pathway*.....109

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat lolos kaji etik 148
Lampiran 2 *Barcode* akses lampiran 2-lampiran 48..... 149

DAFTAR SINGKATAN

ALND	: *Axillary Lymph Nodes Dissection*
BCS	: *Breast-Conserving Surger*
BRCA1	: *Breast Cancer Gene 1*
BRCA2	: *Breast Cancer Gene 2*
CTLA-4	: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*
DCIS	: *Ductal Carcinoma In Situ*
ER	: *Estrogen Receptor*
HER2	: *Human Epidermal Growth Factor Receptor*
IBC-NST	: *Invasive Breast Cancer of No Special Type*
ICIs	: *Immune Check Inhibitors*
IDC	: *Invasive Ductal Carcinoma*
ILC	: *Invasive Lobular Carcinoma*
JAK/STAT	: *Janus Kinase/Signal Transducer And Activator Of Transcription*
LCIS	: *Lobular Carcinoma In Situ*
NAC	: *Neoadjuvant Chemotherapy*
PD-1	: *Programmed Death-1*
PD-L1	: *Programmed Death-Ligand 1*
PI3K	: *Phosphoinositide 3-Kinases*
PIK3CA	: *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*
PR	: *Progesteron Receptor*
PTEN	: *Phosphatase and Tensin Homolog*
qRT-PCR	: *Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
SLNB	: *Sentinel Lymph Node Biopsy*
TDLU	: *Terminal Duct Lobular Units*
TGCA	: *The Cancer Genome Atlas Program*
TP53	: *Tumor Protein p53*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan suatu penyakit yang melibatkan proliferasi sel tak terkontrol pada suatu bagian tubuh yang menyebar ke anggota tubuh tertentu lainnya dan masih menjadi penyebab kematian paling utama di dunia.[1] Menurut data dari The International Agency for Research on Cancer (IARC)'s Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022, kanker telah menyebabkan insidensi sebanyak 19 juta lebih kasus dari seluruh jenis kanker dan berkontribusi terhadap 9 juta lebih kematian di seluruh dunia. Dari sekian banyak jenis kanker, kanker payudara menjadi salah satu jenis kanker penyebab angka insidensi dan mortalitas terbanyak.[2]

Kanker payudara merupakan salah satu bentuk keganasan tumor yang paling banyak didiagnosis di seluruh dunia dan paling sering terjadi pada perempuan di seluruh dunia, bahkan menyebabkan angka kematian terbanyak pada perempuan.[3,4] Berdasarkan data dari Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022, dalam skala global, kanker payudara menempati urutan ke-2 sebagai jenis kanker penyebab angka kasus baru terbanyak dengan jumlah kasus baru yang ditimbulkan sebanyak 2.296.840 kasus (11,5% dari total kasus kanker) dan menempati urutan ke-4 sebagai jenis kanker penyebab angka kematian terbanyak dengan jumlah kematian yang ditimbulkan sebanyak 666.103 kematian (6,8% dari total kasus kanker).[5] Di Indonesia, data dari GLOBOCAN 2022 juga melaporkan bahwa kanker payudara menyebabkan angka kasus baru sebesar 66.271 kasus (16,2% dari total kasus kanker) dan menyebabkan angka kematian sebesar 22.598 kematian (9,3% dari total kasus kanker). Hal tersebut menjadikannya peringkat ke-1 sebagai jenis kanker penyebab angka kasus baru terbanyak dan peringkat ke-3 sebagai jenis kanker penyebab angka kematian terbanyak di Indonesia.[6] Selain itu, data yang diperoleh dari Rumah Sakit Soedarso Pontianak, Kalimantan Barat, pada tahun 2021 melaporkan bahwa telah tercatat insidensi kanker payudara sebanyak 169 kasus.[7]

Dalam kasus kanker payudara, reseksi merupakan pilihan pertama dalam penanganannya yang diikuti oleh kemoterapi, radioterapi, terapi hormon, imunoterapi, dan terapi target.[8] Akan tetapi, terapi-terapi tersebut masih menghadapi berbagai tantangan, seperti toksisitas hematologi yang timbul pada pasien sebagai efek samping dari kombinasi kemoterapi-imunoterapi dan toksisitas radiasi yang meningkatkan risiko terjadinya pneumonitis dan limfedema sebagai efek samping dari radioterapi.[9,10] Keterbatasan tersebut mendorong penemuan terapi terbarukan berupa terapi target yang telah terbukti efektif dalam menangani kasus kanker payudara dengan subtipe tertentu yang memiliki *biomarker* molekular khusus. Akan tetapi, terapi target yang sudah ada saat ini juga masih menghadapi tantangan, seperti yang dijelaskan oleh Masoud dan Pagès[11] dalam *literature review*-nya bahwa terapi target memberikan resiko resistensi, seperti resistensi terhadap terapi target traztuzumab pada kasus HER2+ yang dimodulasi oleh ekspresi berlebihan IGF-1 dan inhibisi ekspresi *tumor suppressor* miR-375. Oleh karena itu, diperlukannya eksplorasi mengenai terapi-terapi lainnya yang dapat melengkapi kekurangan-kekurangan terapi kanker payudara yang sudah ada dan dapat menargetkan mekanisme molekuler kanker payudara secara langsung tanpa menimbulkan efek toksisitas dan risiko kekambuhan. Diantara gebrakan-gebrakan para peneliti saat ini, terapi mikroRNA (miRNA) menjadi salah satu terapi yang memiliki potensi dan tercatat telah menunjukkan signifikansinya dalam terapi kanker payudara karena memiliki keuntungan berupa kemampuannya dalam meregulasi ekspresi lebih dari satu molekul protein/gen target penyebab karsinogenesis dibandingkan dengan terapi target lainnya yang hanya menargetkan suatu molekul protein/gen target tertentu.[12]

MikroRNA (miRNA) merupakan sebuah *non-coding* RNA dengan panjang sekitar kurang lebih 22 nukleotida yang berperan penting dalam regulasi ekspresi gen. MiRNA juga memiliki peran yang sangat penting dalam pembentukan dan perkembangan kanker karena dapat berperan sebagai miRNA onkogenik (*oncomir*) yang menghambat gen-gen penghambat tumor dan miRNA penekan tumor (*tumor suppressor miRNA*) yang berperan dalam menghambat gen-gen pemicu perkembangan kanker.[13] Sadighparvar *et al.*[14] mengemukakan dalam penelitiannya

bahwa terdapat penurunan ekspresi (*downregulation*) dari miRNA *tumor suppressor*, yaitu miR-214 dan gen targetnya, yaitu PTEN yang berperan penting dalam menghambat jalur pensinyalan tumorigenesis PI3K/Akt pada jaringan kanker payudara dibandingkan dengan jaringan normal disekitarnya. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa penurunan ekspresi miRNA tertentu yang bekerja sebagai *tumor suppressor* dapat berkontribusi terhadap perkembangan kanker dan dapat dijadikan sebagai target dalam terapi kanker payudara.[14,15] Terapi yang demikian dapat dilakukan dengan mengembalikan ekspresi *tumor suppressor* miRNA yang mengalami penurunan tersebut, salah satunya melalui terapi target berbasis mimik miRNA.[14]

Reid *et al.*[16] melakukan percobaan klinis restorasi konsenstrasi kelompok miR-15/107 yang mengalami *downregulation* pada 6 pasien kanker *malignant pleural mesothelioma* (MPM) dan hasilnya menunjukkan bahwa 5 dari 6 pasien menunjukkan tercapainya kontrol penyakit, dimana 4 pasien menunjukkan status *stable disease* dan 1 lainnya menunjukkan tercapainya *partial response*. Hal ini menunjukkan bahwa terapi target berbasis mimik miRNA memiliki potensi yang menjanjikan dalam menekan perkembangan kanker. Oleh karena itu, di dalam penelitian ini akan dianalisis mengenai beberapa miRNA yang paling sering mengalami *downregulation* pada kondisi kanker payudara dan ditelaah signifikansinya untuk kemudian direkomendasikan sebagai agen terapi target berbasis mimik miRNA, dimana melalui terapi tersebut dilakukan restorasi level normal miRNA yang mengalami *downregulation*. Penelitian ini akan dilakukan dengan metode *in silico,* yaitu metode penelitian dengan melibatkan percobaan yang dilakukan menggunakan komputer, sehingga peneliti dapat menentukan kandidat miRNA dengan efisien karena hanya mengharuskan peneliti untuk mendapatkan sampel dari data-data bioinformatika pada perangkat komputer.[17]

1.2. Rumusan Masalah

Apa saja mikroRNA yang dapat dijadikan sebagai kandidat terapi target pada kanker payudara?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui mikroRNA yang berpotensi sebagai kandidat terapi target pada kanker payudara.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menelusuri mikroRNA yang mengalami *downregulation* pada kondisi kanker payudara dan membandingkannya dengan kondisi normal.
2. Mengetahui gen-gen yang menjadi target dari kandidat mikroRNA yang mengalami *downregulation* pada kondisi kanker payudara.
3. Menganalisis jalur pensinyalan dan jalur fungsional gen target mikroRNA dalam memengaruhi perkembangan sel-sel payudara menjadi kanker.
4. Menentukan kandidat terapi target yang tepat bagi pasien kanker payudara berdasarkan mikroRNA yang telah didapatkan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat meningkatkan wawasan peneliti mengenai potensi molekuler dari mikroRNA sebagai agen terapi pada kanker payudara.

1.4.2. Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini dapat menjadi acuan bagi penelitian lainnya dalam mengembangkan terapi kanker payudara, baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*.

1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat

Peneliti ini diharapkan dapat memberikan wawasan pada masyarakat luas mengenai terapi potensial kanker payudara, sehingga dapat menjadi pertimbangan pada saat penentuan terapi dan manajemen.

1.5. Keasliaan Penelitian

Tabel 1. 1 Keaslian Penelitian

No.	Judul Penelitian	Perbedaaan	
		Penelitian Terdahulu	**Penelitian Saat Ini**
1.	*Identification of Dysregulated miRNAs and Their Roles in Breast Cancer: An In Silico Meta-Analysis Study.*(Dorabad DG, *et al.*, 2024)[18]	Tujuan: Menentukan *Differentially Expressed MiRNA* (DEM) dan perannya pada kondisi kanker payudara dibandingkan jaringan nontumor di sekitarnya.	Tujuan: Analisis kandidat miRNA yang mengalami *downregulation* sebagai terapi target pada kanker payudara.
		Metode: *In silico* dan studi meta-analisis *d*engan *cut-off P-value*=0,05 dan logFC≥ 0.8	Metode: *In silico* dengan *cut-off P-value*≤ 0,05 dan log2FC<-1,5
2.	*The Expression of miR-513c and miR-3163 was Downregulated in Tumor Tissues Compared with Normal Adjacent Tissue of Patients with Breast Cancer.*(Delgir S, *et al.*, 2021)[19]	Tujuan: Mengevaluasi tingkat ekspresi miR-513 dan miR-3163 pada jaringan tumor dan nontumor di sekitarnya pada pasien kanker payudara.	Tujuan: Mengevaluasi miRNA yang mengalami *downregulation* dan mengevaluasi potensinya sebagai terapi target pada kanker payudara.

No.	Judul Penelitian	Perbedaaan	
		Penelitian Terdahulu	**Penelitian Saat Ini**
		Metode: *In silico dengan cut-off P-value*<0,05 dan logFC> 0,5	Metode: *In silico* dengan *cut-off P-value*≤ 0,05 dan log2FC<-1,5
3.	*Identifcation and Validation of miR-583 and miR-877-5p as Biomarkers in Patients with Breast Cancer: An Integrated Experimental and Bioinformatics Research*.(Foruzandeh Z, *et al.*, 2023)[20]	Tujuan: Mengidentifikasi miRNA sebagai *biomarker* terbaru kanker payudara dan mengevaluasi tingkat ekspresinya pada jaringan tumor dan nontumor di sekitarnya.	Tujuan: Mengidentifiaksi miRNA yang mengalami *downregulation* dan menguji potensinya sebagai terapi target pada kanker payudara.
		Metode: Eksperimental dan bioinformatika dengan analisis ROC, *cut-off P-value*≤0.05 dan log2FC≤ -0.5 untuk DEM, *cut-off P-value*≤0.05 dan log2FC≥1 untuk DEG	Metode: *In Silico* dengan *cut-off P-value*≤ 0,05 dan log2FC<-1,5
4.	*Down-Regulation of MicroRNA-19b in Hormone Receptor-Positive/HER2-*	Tujuan: Mengevaluasi tingkat ekspresi miR-19b pada jaringan malignansi kanker.	Tujuan: Mengevaluasi miRNA yang

No.	Judul Penelitian	Perbedaaan	
		Penelitian Terdahulu	**Penelitian Saat Ini**
	Negative Breast Cancer.(Maleki E, *et al.*, 2018)[21]	payudara tipe HER2-*negative* dari pasien dengan riwayat keluarga dan tanpa riwayat keluarga dibandingkan jaringan normal.	mengalami *downregulation* dan menguji potensinya sebagai terapi target pada kanker payudara.
		Metode: *In silico* dengan *cut-off P-value*<0,05	Metode: *In Silico* dengan *cut-off P-value*≤ 0,05 dan log2FC<-1,5
5.	Analisis *In Silico*: Potensi Mikro-RNA sebagai Kandidat *Biomarker* Diagnosis Minimal-Invasif pada Kanker Payudara.(Wulandari, GC, 2023)[22]	Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandidat miRNA sebagai *biomarker* diagnosis minimal invasif kanker payudara.	Tujuan: Mengevaluasi miRNA yang mengalami *downregulation* dan menguji potensinya sebagai terapi target pada kanker payudara.
		Metode: *In silico* dengan *cut-off P-value*<0,05 dan log2FC>1,5	Metode: *In Silico* dengan *cut-off P-value*≤ 0,05 dan log2FC<-1,5