IDENTIFIKASI *TUMOR SUPPRESSOR MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA *PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA* (PDAC) DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

HELENA SISCHOPA PAKPAHAN
I1011231050

Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2025

IDENTIFIKASI *TUMOR SUPPRESSOR MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA *PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA* (PDAC) DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

HELENA SISCHOPA PAKPAHAN

I1011231050

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. Robert Christeven, Sp.B, FICS	**dr. Syarifah Nurul Yanti RSA, M.Biomed**
NIP. 199012252024061001	**NIP. 198602112012122003**

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked

NIP. 198110042008012011

SURAT KEPUTUSAN

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TANJUNGPURA

NOMOR 7171/UN22.9/TD.06/2025

Tentang:

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

Atas Nama: Helena Sischopa Pakpahan

Tanggal: 29 Juli 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 1	dr. Robert Christeven, Sp.B, FICS NIP. 199012252024061001	III/b	
4. PENGUJI 2	dr. Syarifah Nurul Yanti RSA, M.Biomed NIP. 198602112012122003	III/d	

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Helena Sischopa Pakpahan

NIM : I1011231050

Program Studi : S1 Kedokteran

Fakultas : Fakultas Kedokteran

Universitas : Universitas Tanjungpura

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul:

"Identifikasi *Tumor Suppressor MicroRNA* sebagai Kandidat Terapi Target pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (Pdac) 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, 25 Agustus 2025

menyatakan,



Helena Sischopa Pakpahan

I1011231050

IDENTIFIKASI *TUMOR SUPPRESSOR MICRORNA* SEBAGAI KANDIDAT TERAPI TARGET PADA *PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA* (PDAC) DENGAN PENDEKATAN *IN SILICO*

Helena Sischopa Pakpahan[1], Sari Eka Pratiwi[2], Ridha Ulfah[3]

Intisari

Latar Belakang. *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC) merupakan tipe keganasan pankreas yang paling dominan dan mewakili lebih dari 90% dari seluruh kasus kanker pankreas yang terdiagnosis. Angka kematian akibat PDAC mencapai 94,2% yang disebabkan salah satunya oleh keterbatasan pilihan terapi pada pasien tahap lanjut. Prognosis yang buruk pada pasien PDAC berkontribusi terhadap tingginya angka kejadian dan tingkat mortalitas secara global. Oleh karena itu, diperlukan eksplorasi terapi target untuk meningkatkan prognosis pasien PDAC yang lebih baik.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi *microRNA* yang berpotensi dijadikan sebagai terapi target pada PDAC.

Metodologi. Analisis data *microarray microRNA* dari dbDEMC 3.0 yang mengalami penurunan ekspresi berbasis eksperimen *in silico* dengan menggunakan berbagai *webtools* serta menerapkan *cut-off value* berupa *p-value*≤0,05 dan *log2FC*<-1,5.

Hasil. Identifikasi terhadap 102 miRNA potensial diperoleh enam kandidat utama dengan penurunan ekspresi, yaitu hsa-miR-145-5p, hsa-miR-376c-5p, hsa-miR-376b-5p, hsa-miR-381-5p, hsa-miR-342-3p, dan hsa-miR-342-5p, dengan tiga diantaranya secara signifikan berkaitan dengan patogenesis PDAC.

Kesimpulan. Penurunan ekspresi hsa-miR-145-5p, hsa-miR-376c-5p, dan hsa-miR-381-5p dikonfirmasi terlibat dengan berbagai jalur fungsional PDAC menunjukkan potensinya dijadikan sebagai terapi target. Didapatkan bahwa ekspresi hsa-miR-145-5p merupakan kandidat miRNA yang paling ideal dalam terapi target PDAC.

Kata kunci. *MicroRNA*, terapi target, *pancreatic ductal adenocarcinoma*, *in silico*

---

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

IDENTIFICATION OF TUMOR SUPPRESSOR MICRORNA AS A TARGET THERAPY CANDIDATE IN PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA (PDAC) USING AN IN SILICO

Helena Sischopa Pakpahan[1], Sari Eka Pratiwi[2], Ridha Ulfah[3]

Abstract

Background. *Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most prevalent type of pancreatic neoplasm, accounting for over 90% of all diagnosed pancreatic cancer cases. The mortality rate from PDAC reaches 94.2%, partly due to limited treatment options for advanced-stage patients. PDAC patients have a poor prognosis, leading to high incidence rates and mortality worldwide. Therefore, exploration of targeted therapies is needed to improve the prognosis of PDAC patients.*

Objective*. This study aims to identify microRNAs that have the potential to be used as targeted therapies for PDAC.*

Method*. MicroRNA microarray data from dbDEMC 3.0 with reduced expression were analyzed using in silico experiments with various webtools, considering cut-off values of p-value ≤ 0.05 and log2FC < -1.5.*

Results*. Identification of 102 potential miRNAs yielded six main candidates with decreased expression: hsa-miR-145-5p, hsa-miR-376c-5p, hsa-miR-376b-5p, hsa-miR-381-5p, hsa-miR-342-3p, and hsa-miR-342-5p, with three of them significantly associated with the pathogenesis of PDAC.*

Conclusion*. The downregulation of hsa-miR-145-5p, hsa-miR-376c-5p, and hsa-miR-381-5p, confirmed to be involved in various functional pathways of PDAC, demonstrates their potential as targeted therapy. The expression of hsa-miR-145-5p is the most ideal miRNA candidate for PDAC targeted therapy.*

Keywords. *MicroRNA, targeted therapy, pancreatic ductal adenocarcinoma, in silico*

---

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

KATA PENGANTAR

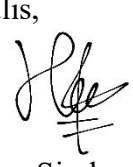
Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah melimpahkan berkat dan kasih karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Identifikasi *Tumor Suppressor Microrna* sebagai Kandidat Terapi Target pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC) dengan Pendekatan *In Silico*". Dengan penuh kerendahan hati, karya ini dipersembahkan semata-mata sebagai media untuk memuliakan nama Tuhan dan menjadi berkat bagi setiap pembacanya. Penulis menyadari bahwa proses penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, serta doa dari banyak pihak yang telah hadir dan membersamai penulis sepanjang penelitian ini. Oleh karena itu, dengan rasa syukur yang mendalam, penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis, Bapak Bastian Pakpahan dan Ibu Jefry Silitonga. Skripsi ini adalah salah satu wujud nyata dari pengorbanan, tetes keringat, dan doa tanpa henti dari Mama penulis. Meskipun kini Mama sudah lebih dulu bersama Bapa di Surga, semangat dan doa Mama selalu menyertai setiap langkah dan perjuangan penulis. Semoga karya ini bisa menjadi hadiah kecil yang membuat Mama tersenyum disana. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Ayah penulis, yang tiada henti memberikan dukungan dan doa yang selalu membersamai penulis hingga sampai saat ini.
2. dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
3. dr. Iit Fitrianingrum, M.Biomed, selaku Ketua Bagian Kedokteran.
4. dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed, selaku Koordinator Program Studi S1 Pendidikan Dokter sekaligus Pembimbing Utama, yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk menjadi bagian dalam tim penelitian kanker serta turut andil besar memberikan waktu dan ilmunya dalam kelancaran penelitian ini.

5. dr. Ridha Ulfah, M.Epid, selaku Pembimbing Kedua, yang dengan sabar dan tulus memberikan masukan kepada penulis dalam penyempurnaan penelitian ini.
6. dr. Robert Christeven, Sp.B, FICS, selaku Penguji Pertama, yang bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan kritik, saran, serta motivasi dalam penyempurnaan skripsi ini.
7. dr. Syarifah Nurul Yanti RSA, M. Biomed, selaku Penguji Kedua, yang berkenan memberi masukan, pengalaman, dan ide-ide yang berguna dalam penyempurnaan skripsi ini.
8. Seluruh tenaga pendidik dan civitas akademika Kedokteran Universitas Tanjungpura yang telah berkenan membantu dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini sehingga dapat diselesaikan tepat waktu.
9. Ketujuh teman seperjuangan penelitian penulis yang tergabung dalam Centriol, Naufal Issan, Marsya, Gema, Nohan, Zada, Ganesha, dan Arja, yang senantiasa membantu dalam dukungan dan semangat kepada penulis.
10. Sternum 2023 yang saling bahu-membahu menolong dan menguatkan dalam menjalani perkuliahan.
11. Kakak tingkat penulis, Raymuntika Feli, yang bersedia meluangkan waktunya untuk membantu dan menjelaskan penggunaan *webtools* kepada penulis serta memberikan dukungan kepada penulis.
12. Seluruh orang baik yang mendoakan dan menyemangati dalam setiap langkah dan pencapaian penulis.

Pontianak, 20 Agustus 2025

Penulis,



Helena Sischopa Pakpahan

I1011231050

DAFTAR ISI

Halaman

Intisari iii
Abstract iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL x
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR LAMPIRAN xiii
DAFTAR SINGKATAN xv
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 4
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 Peneliti Lain 5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat 5
1.4.4 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan 5
1.5 Keaslian Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 8
2.1 *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* 8
2.1.1 Definisi 8
2.1.2 Epidemiologi 8
2.1.3 Etiologi 10
2.1.4 Histopatologi 14
2.1.5 Patomekanisme Molekuler 16

2.1.6 Diagnosis 21
2.1.7 Terapi 22
2.2 *MicroRNA* 24
2.2.1 Definisi 24
2.2.2 Biogenesis 25
2.2.3 Fungsi 27
2.2.4 Peran dalam Kanker 28
2.3 Terapi Target 29
2.3.1 Definisi 29
2.3.2 Klasifikasi 30
2.3.3 Terapi Target Berbasis MiRNA 34
2.4 In Silico 38
2.4.1 Definisi 38
2.4.2 Keunggulan 38
2.4.3 *Web Tools* pada Penelitian Berbasis *MicroRNA* 39
2.5 Kerangka Teori 49
2.6 Kerangka Konsep 50
BAB III METODE PENELITIAN 51
3.1 Desain Penelitian 51
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 51
3.3 Subjek Penelitian 51
3.3.1 Populasi Penelitian 51
3.3.2 Sampel Penelitian 51
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 51
3.4.1 Kriteria Inklusi 51
3.4.2 Kriteria Eksklusi 52
3.5 Variabel Penelitian 52
3.6 Definisi Operasional 52
3.7 Instrumen Penelitian 54
3.7.1 Alat 54
3.7.2 Bahan 55

3.8 Tahapan Penelitian 55
3.9 Analisis Data 56
3.10 Alur Penelitian 57
3.11 Etika Penelitian 58
3.12 Jadwal Penelitian 58
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 59
4.1 Hasil Penelitian 59
4.1.1 Identifikasi *microRNA* pada PDAC 59
4.1.2 Pengecekan spesifisitas *microRNA* pada jaringan pankreas 64
4.1.3 Pengecekan signifikansi kandidat *microRNA* pada PDAC 66
4.1.4 Hsa-miR-376c-5p 69
4.1.5 Hsa-miR-381-5p 78
4.1.6 Hsa-miR-376b-5p 85
4.1.7 Hsa-miR-145-5p 90
4.1.8 Hsa-miR-342-3p 97
4.1.9 Hsa-miR-342-5p 102
4.2 Pembahasan 115
4.2.1 Kandidat *microRNA* sebagai terapi target pada PDAC 115
4.2.2 Hsa-miR-376c-5p 115
4.2.3 Hsa-miR-381-5p 119
4.2.4 Hsa-miR-145-5p 122
4.3 Keterbatasan Penelitian 125
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 126
5.1 Kesimpulan 126
5.2 Saran 127
DAFTAR PUSTAKA 128
LAMPIRAN 141

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian 5
Tabel 3.1 Definisi Operasional 52
Tabel 3.2 *Web Tools* 54
Tabel 3.3 *Software* 54
Tabel 3.4 Jadwal Penelitian 58
Tabel 4.1 Sampel Penelitian (Jaringan *Cancer vs Normal*) 63
Tabel 4.2 Kandidat *MicroRNA* Dilanjutkan Analisis Jalur Fungsional…….. 68
Tabel 4.3 Jalur Persinyalan Gen Target Hsa-miR-376c-5p 76
Tabel 4.4 Jalur Persinyalan Gen Target Hsa-miR-381-5p 81
Tabel 4.5 Jalur Persinyalan Gen Target Hsa-miR-145-5p 93
Tabel 4.6 *Dummy Table* Pemilihan Kandidat *MicroRNA* 107
Tabel 4.7 *Dummy Table* Penyakit dan Jaringan Gen Target 114

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Faktor Risiko *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* 10
Gambar 2.2 Progresivitas *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* 14
Gambar 2.3 *Progression Model of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* 16
Gambar 2.4 Algoritma Tatalaksana Kanker Pankreas 23
Gambar 2.5 Biogenesis MiRNA 25
Gambar 2.6 MiRNA Sebagai *OnkomiR* dan *Tumor Suppressor* 28
Gambar 2.7 Mekanisme Kerja Antibodi Monoklonal 31
Gambar 2.8 Peran MiRNA Onkogenik dan MiRNA Tumor Suppressor 35
Gambar 2.9 *Overview* Mekanisme MiRNA Sebagai Terapi Target 36
Gambar 2.10 Tampilan dbDEMC 3.0 39
Gambar 2.11 Tampilan GEO2R 40
Gambar 2.12 *Volcano Plot* dengan R *Shiny Tool* 41
Gambar 2.13 Analisis Signifikansi MiRNA 42
Gambar 2.14 Analisis Ekspresi Gen oleh GEPIA2 43
Gambar 2.15 Tampilan MirDIP 43
Gambar 2.16 Tampilan MiRPathDB 44
Gambar 2.17 Tampilan *Target Scan Human* 8.0 44
Gambar 2.18 Tampilan Hasil *Bioinformatics & Evolutionary Genomics* 45
Gambar 2.19 Tampilan Hasil Enrichr 46
Gambar 2.20 Tampilan Hasil KEGG 46
Gambar 2.21 Tampilan Hasil *ShinyGO* 47
Gambar 2.22 Tampilan Hasil *Orange Data Mining* 48
Gambar 2.23 Kerangka Teori 49
Gambar 2.24 Kerangka Konsep 50
Gambar 3.1 Alur Penelitian 57
Gambar 4.1 Alur Pemilihan Sampel Penelitian 60
Gambar 4.2 *Volcano plot* pola ekspresi *microRNA* pada PDAC 62

Gambar 4.3 Signifikansi Ekspresi Hsa-miR-376c-5p pada PDAC 69
Gambar 4.4 Irisan Gen Target Hsa-miR-376c-5p pada PDAC..... 71
Gambar 4.5 Analisis Jalur Fungsional Hsa-miR-376c-5p 74
Gambar 4.6 KEGG *Pathway* dengan Gen Target Hsa-miR-376c-5p 77
Gambar 4.7 Signifikansi Ekspresi Hsa-miR-381-5p pada PDAC 78
Gambar 4.8 Irisan Gen Target Hsa-miR-381-5p pada PDAC 80
Gambar 4.9 Analisis Jalur Fungsional Hsa-miR-381-5p 83
Gambar 4.10 KEGG *Pathway* dengan Gen Target Hsa-miR-381-5p 84
Gambar 4.11 Signifikansi Ekspresi Hsa-miR-376b-5p pada PDAC 85
Gambar 4.12 Irisan Gen Target Hsa-miR-376b-5p pada PDAC 86
Gambar 4.13 Analisis Jalur Fungsional Hsa-miR-376b-5p..... 89
Gambar 4.14 Analisis DAVID dengan Gen Target Hsa-miR-376b-5p..... 88
Gambar 4.15 Signifikansi Ekspresi Hsa-miR-145-5p pada PDAC 90
Gambar 4.16 Irisan Gen Target Hsa-miR-145-5p pada PDAC 91
Gambar 4.17 Analisis Jalur Fungsional Hsa-miR-145-5p..... 95
Gambar 4.18 KEGG *Pathway* dengan Gen Target Hsa-miR-145-5p 96
Gambar 4.19 Signifikansi Ekspresi Hsa-miR-342-3p pada PDAC 97
Gambar 4.20 Irisan Gen Target Hsa-miR-342-3p pada PDAC 98
Gambar 4.21 Analisis Jalur Fungsional Hsa-miR-342-3p..... 101
Gambar 4.22 Analisis DAVID dengan Gen Target Hsa-miR-342-3p 100
Gambar 4.23 Signifikansi Ekspresi Hsa-miR-342-5p pada PDAC 102
Gambar 4.24 Irisan Gen Target Hsa-miR-342-5p pada PDAC 103
Gambar 4.25 Analisis Jalur Fungsional Hsa-miR-342-5p..... 106
Gambar 4.26 Analisis DAVID dengan Gen Target Hsa-miR-342-5p 105

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Surat Lolos Kaji Etik 141
Lampiran 2 Kumpulan EXP *Pancreatic Cancer* pada dbDEMC 142
Lampiran 3 Kumpulan *MicroRNA* pada GSE25820 143
Lampiran 4 Kumpulan *MicroRNA* pada GSE41369 156
Lampiran 5 Kumpulan *MicroRNA* pada GSE43796 173
Lampiran 6 Kumpulan *MicroRNA* pada GSE163031 205
Lampiran 7 Kumpulan *Downregulation MicroRNA* pada GSE25820 273
Lampiran 8 Kumpulan *Downregulation MicroRNA* pada GSE41369 274
Lampiran 9 Kumpulan *Downregulation MicroRNA* pada GSE43796 275
Lampiran 10 Kumpulan *Downregulation MicroRNA* pada GSE163031 275
Lampiran 11 Hasil *Pivot Table MicroRNA* pada Empat GSE 276
Lampiran 12 Kumpulan Gen Target Hsa-miR-376c-5p 280
Lampiran 13 Kumpulan Gen Target Hsa-miR-381-5p 283
Lampiran 14 Kumpulan Gen Target Hsa-miR-376b-5p 285
Lampiran 15 Kumpulan Gen Target Hsa-miR-145-5p 286
Lampiran 16 Kumpulan Gen Target Hsa-miR-342-3p 287
Lampiran 17 Kumpulan Gen Target Hsa-miR-342-5p 288
Lampiran 18 Kumpulan Penyakit Gen Target Hsa-miR-376c-5p 289
Lampiran 19 Kumpulan Jaringan Gen Target Hsa-miR-376c-5p 297
Lampiran 20 Kumpulan Penyakit Gen Target Hsa-miR-381-5p 304
Lampiran 21 Kumpulan Jaringan Gen Target Hsa-miR-381-5p 308
Lampiran 22 Kumpulan Penyakit Gen Target Hsa-miR-145-5p 314
Lampiran 23 Kumpulan Jaringan Gen Target Hsa-miR-145-5p 319
Lampiran 24 Kumpulan Penyakit Gen Target Hsa-miR-376b-5p 325
Lampiran 25 Kumpulan Jaringan Gen Target Hsa-miR-376b-5p 325
Lampiran 26 Kumpulan Penyakit Gen Target Hsa-miR-342-5p 327
Lampiran 27 Kumpulan Jaringan Gen Target Hsa-miR-342-5p 329

Lampiran 28 Kumpulan Penyakit Gen Target Hsa-miR-342-3p 332
Lampiran 29 Kumpulan Jaringan Gen Target Hsa-miR-342-3p..... 333
Lampiran 30 *Dummy Table* Pemilihan Kandidat *MicroRNA* 338
Lampiran 31 Analisis Penyakit dan Jaringan yang Dipengaruhi Gen Target.... 345

DAFTAR SINGKATAN

ACTB : *Actin Beta*
ADCC : *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*
ADCs : *Antibody-Drug Conjugates*
AGO : *Argonaute*
BRPC : *Borderline Resectable Pancreatic Cancer*
CAF : *Cancer-associated Fibroblasts*
COL1A1 : *Collagen, Type I, Alpha 1*
CTCs : *Circulating Tumor Cells*
DAVID : *Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery*
dbDEMC : *Database of Differentially Expressed Mirna in Human Cancer*
EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*
EMT : *Epithelial-Mesenchymal Transition*
ERE : *Estrogen Responsive Element*
ESR1 : *Estrogen Receptor 1*
EXP : *Experiment ID*
FDR : *False Discovery Rate*
FGF : *Fibroblast Growth Factors*
FN1 : *Fibronectin 1*
FPKM : *Fragments Per Kilobase of exon per Million Mapped Reads*
GCP-1 : *Glypican-1*
GEO2R : *Gene Expression Omnibus* 2R
GEPIA2 : *Gene Expression Profiling Interactive Analysis* 2
GLOBOCAN : *Global Burden of Cancer*
GSE : *Gene Set Enrichment*
GTEX : *Genotype-Tissue Expression*
HGF : *Hepatocyte Growth Factor*
HPAC : *Human Pancreas Analysis Consortium*
HPSE : *Heparanase*

HRAS : *Harvey Rat Sarcoma*

IARC : *International Agency for Research on Cancer*

IGF : *Insulin-like Growth Factor*

IPMN : *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm*

IR : *Insulin Receptor*

KEGG : *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome*

KRAS : *Kirsten Rat Sarcoma*

LAPC : *Locally Advanced Pancreatic Cancer*

Log2FC : *Log2 Fold Change*

mAbs : *Monoclonal Antibodies*

MAPK : *Mitogen-activated Protein Kinase*

MCN : *Mucinous Cystic Neoplasm*

miRNA : *MicroRNA*

mRNA : *MessengerRNA*

MiRDIP : *MicroRNA Data Integration Portal*

MiRPathDB : *MiRNA Pathway Dictionary Database*

ncRNA : *NoncodingRNA*

PAAD : *Pancreatic Adenocarcinoma*

PAnIN : *Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*

PANC : *Pancreatic Cancer*

PDAC : *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*

PERK : *PKR-like Endoplasmic Reticulum Kinase*

PI3K : *Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B*

PLAU : *Plasminogen Activator Urokinase*

RALGAPB : *Ral GTPase Activating Protein Non-Catalytic Subunit Beta*

RAP1A : *Ras-related Protein Rap-1A*

RAS : *Rat Sarcoma*

RISC : *RNA-Induced Silencing Complex*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

RPM : *Reads Per Million*

RTK : *Receptor Tyrosin Kinase*

S6K : *Ribosomal S6 Kinase*

SFK : *Src Family Kinase*

SHP2/PTPN11: *Tyrosine-Protein Phosphatase Non-Receptor Type 11*

SMAD : *Suppressor of Mother Against Decapentaplegic*

SOS1 : *Son of Sevenless Homolog 1*

TCGA : *The Cancer Genome Atlas*

TGFB-R : *Transforming Growth Factor Beta Receptor*

TKIs : *Tyrosin Kinase Inhibitors*

TPM : *Transcripts Per Million*

TRBP : *Transactivation Response RNA-Binding Protein*

TSI : *Tissue Specificity Index*

TSmiR : *Tumor Suppressor MiRNA*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang dapat bermula di hampir semua organ atau jaringan tubuh ketika sel-sel abnormal tumbuh secara tidak terkendali, melampaui batas normalnya untuk menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan dapat menyebar ke organ lain. Kanker merupakan penyebab kematian kedua terbesar di dunia dan beban kanker terus meningkat secara global.[1] Berdasarkan laporan data terbaru dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) yang dipublikasikan dalam *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) pada tahun 2022, tercatat angka kematian akibat kanker di seluruh dunia mencapai 9.743.832 kasus, sementara di Indonesia mencapai 242.988 kasus.[2,3,4] Peningkatan signifikan angka kematian ini secara umum berkaitan erat dengan meningkatnya insidensi berbagai jenis kanker, salah satunya kanker pankreas yang dikenal sebagai salah satu jenis kanker paling agresif dan memiliki angka kesintasan yang rendah.[5,6]

Data GLOBOCAN 2022 menunjukkan kanker pankreas menempati urutan ke-12 di dunia dengan 510.992 kasus, meningkat dari 495.773 kasus pada 2020. Dengan 467.409 kematian, kanker ini berada di urutan ke-10 kanker mematikan di dunia. Di Asia tercatat 232.537 kasus baru dengan 212.243 kematian. Sementara itu, insidensi kanker pankreas di Indonesia adalah sekitar 1,4% dari seluruh kasus kanker, dengan angka kematian sebesar 2,4% dari seluruh kematian akibat kanker.[4,5] Sebagian besar kasus kanker pankreas adalah tipe *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC). PDAC merupakan tipe neoplasma pankreas yang paling dominan yang berkembang di bagian eksokrin pankreas dan mewakili lebih dari 90% dari seluruh kasus kanker pankreas yang terdiagnosis.[6] PDAC umumnya muncul akibat mutasi pada gen KRAS yang mengakibatkan proliferasi sel pankreas menjadi tidak terkendali, disertai dengan kondisi inflamasi kronik berupa peradangan yang berkelanjutan yang dipicu oleh keberadaan sel-sel tumor.[7]

Kemoterapi dan pembedahan merupakan pilihan pengobatan utama untuk PDAC. Namun, hanya sekitar 15%-20% pasien yang memenuhi syarat untuk menjalani operasi pada saat diagnosis awal.[2] Penelitian menunjukkan bahwa meskipun dilakukan reseksi radikal pada PDAC, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya mencapai 10–25%.[8] Karakteristik khas dari PDAC adalah minimnya manifestasi klinis pada fase awal perkembangan penyakit, sehingga diagnosis seringkali dikaburkan dan tumpang tindih dengan diagnosis banding lainnya. Mayoritas pasien baru menyadari kondisinya ketika penyakit telah mencapai tahap lanjut, di mana sel-sel kanker sudah menginvasi jaringan sekitar atau bahkan bermetastasis ke organ-organ jauh.[8] Tingkat keparahan prognosis kanker pankreas dibuktikan dari data yang menunjukkan bahwa 90% kasus baru terdeteksi setelah tumor berhasil menyebar melampaui organ pankreas, dengan lebih dari 50% pasien telah mengalami metastasis sistemik saat diagnosis pertama ditegakkan.[7]

Kemoterapi adjuvant seperti FOLFIRINOX (fluorourasil, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin) atau gemcitabine dan paclitaxel merupakan kemoterapi utama pada PDAC yang telah terbukti dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup. Akan tetapi, tingkat kekambuhan kanker pankreas tetap tinggi yaitu mencapai 85%. Tingginya tingkat kekambuhan ini juga menjadi penyebab tingkat kelangsungan hidup yang rendah.[9] Penelitian menunjukkan bahwa terapi tersebut memiliki kaitan dengan toksisitas dan efek samping yang lebih tinggi, sehingga seringkali tidak dapat diterapkan pada pasien lanjut usia.[10] Kondisi ini semakin menegaskan pentingnya pengembangan strategi terapi yang secara langsung menargetkan sel kanker, sehingga toksisitas dan efek samping yang ditimbulkan tidak signifikan dan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien.

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai terapi kanker telah berkembang pesat, salah satunya karena potensi *microRNA* (miRNA) yang merupakan salah satu jenis *non-coding* RNA yang berfungsi untuk mengontrol ekspresi gen dengan menghambat urutan tertentu pada RNA *messenger* (mRNA). Selain itu, miRNA bertanggung jawab untuk memastikan kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan diferensiasi sel yang normal.[11] Apabila terjadi kegagalan dalam mengontrol ekspresi miRNA, hal tersebut dapat berdampak pada proses

karsinogenesis. MiRNA memiliki dua fungsi, yaitu sebagai *oncomiR* dan *tumor suppressor*. Secara umum, miRNA yang diekspresikan secara berlebihan pada kanker atau terekspresi naik (*upregulation*), dapat berfungsi sebagai onkogen (*oncomiR*) dan mendorong perkembangan kanker dengan meningkatkan proliferasi sel kanker dan menghambat apoptosis. Selain itu, miRNA yang diekspresikan secara kurang atau terekspresi turun (*downregulation*) pada kanker, dapat berfungsi sebagai gen penekan tumor (*tumor suppressor*) yang dapat menghambat kanker dengan menghambat proliferasi sel kanker dan meningkatkan apoptosis.[12] Gangguan ekspresi miRNA berkolerasi dengan regulasi PDAC. Misalnya, peningkatan ekspresi hsa-miR-21-5p, hsa-miR-143, has-miR-148 yang signifikan diketahui berperan sebagai onkomiR yang dapat dijadikan biomarker diagnostik pada PDAC. Sedangkan hsa-miR-216 dan hsa-miR-217 diketahui mengalami penurunan yang signifikan dan berpotensi menjadi penekan tumor dalam terapi PDAC.[13]

Penelitian berbasis metode *in silico* telah banyak digunakan untuk mengembangkan penelitian terkait miRNA. Metode *in silico* adalah teknik eksperimental modern yang memanfaatkan alat komputasi dan *database* untuk menggali, menganalisis, dan merancang berbagai informasi biologis secara komprehensif.[15,16] Penelitian mengenai kanker sering menggunakan metode berbasis *in silico* karena teknik komputasi yang diketahui dapat mengidentifikasi karakteristik molekular dalam proses perkembangan kanker, sehingga memungkinkan dalam mendeteksi dan mengidentifikasi, biomarker untuk diagnosis, prognosis, dan terapi yang lebih tepat sasaran.[17] Melalui metode in silico, penelitian dapat dilakukan dengan lebih efisien, hemat biaya, dan terarah, yang memungkinkan peneliti mengoptimalkan tahap eksplorasi awal untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

Salah satu kemajuan penting dalam bidang onkologi adalah perkembangan pengobatan yang presisi, yaitu terapi target. Perkembangan ini didorong oleh semakin banyaknya penemuan gen-gen yang berasosiasi dengan penyakit spesifik dan munculnya terapi target.[18] Terapi target memungkinkan pemilihan metode pengobatan yang paling sesuai untuk setiap pasien berdasarkan karakteristik

molekulernya. Terapi target memiliki keunggulan dibandingkan kemoterapi tradisional karena kemampuannya menyerang sel kanker secara spesifik tanpa merusak sel normal, sehingga memberikan efek yang lebih baik dengan toksisitas dan efek samping yang minimal.[19] Berdasarkan potensi tersebut, studi ini penting dilakukan sebagai langkah awal dalam mengembangkan terapi target untuk PDAC, dengan harapan dapat meningkatkan prognosis dan kelangsungan masa hidup pasien di masa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Apa kandidat *microRNA* yang berpotensi digunakan sebagai terapi target pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menentukan *microRNA* yang berpotensi digunakan sebagai terapi target pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui *microRNA* yang mengalami penurunan ekspresi secara konsisten (*downregulation*) dalam kondisi *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC) dibandingkan dengan kondisi normal.
2. Mengetahui gen target *microRNA* yang terlibat dalam *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC).
3. Menganalisis jalur fungsional sel yang dipengaruhi oleh gen target dari *microRNA*.
4. Menganalisis jaringan dan penyakit yang dipengaruhi oleh gen target dari *microRNA*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian dapat meningkatkan pengetahuan peneliti tentang *microRNA* yang berpotensi sebagai terapi target untuk *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*

(PDAC), serta melatih kemampuan dalam melakukan penelitian dan menulis karya ilmiah.

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini dapat menjadi landasan awal bagi peneliti lain untuk penelitian selanjutnya terutama mengenai pengembangan terapi kanker secara *in vitro* dan *in vivo* melalui kandidat *microRNA* yang telah dianalisis secara *in silico*.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pemahaman masyarakat dan menghasilkan inovasi ilmiah dalam penanganan medis pada pasien *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC), terutama untuk wilayah dengan insidensi kasus *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC) yang tinggi.

1.4.4 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat membantu sebagai sarana pengembangan pelayanan kesehatan dalam pengembangan pilihan terapi yang efektif pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC) sehingga menurunkan tingkat mortalitas dan meningkatkan prognosis yang lebih baik.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No.	Judul Penelitian	Perbedaan	
		Penelitian Terdahulu	**Penelitian Saat Ini**
1.	*Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors* (Beg M, *et al*, 2018)[20]	Tujuan: Mengidentifikasi efek *microRNA* liposomal mimik mir-34a pada pasien dengan tumor solid	Tujuan: Mengidentifikasi kandidat *microRNA* yang berpotensi digunakan sebagai terapi target pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC)
		Metode: *In vitro* dengan kultur sel dan uji coba klinis melalui infus	Metode: *In silico* dengan *cut off p-value*≤0,05 dan *log2FC* <-1,5

No.	Judul Penelitian	Perbedaan	
		Penelitian Terdahulu	**Penelitian Saat Ini**
		intravena selama 4 minggu	
2.	*Role of miR-30a-3p Regulation of Oncogenic Targets in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Pathogenesis* (Shimomura, *et al*, 2020)[14]	Tujuan: Analisis peran regulasi *miR-30a-3p* pada patogenesis PDAC	Tujuan: Analisis kandidat *microRNA* sebagai *tumor suppresor* pada terapi target PDAC
		Metode: *In silico* dengan kandidat *microRNA* yang mengalami *downregulation* dengan *cut off p-value* <0,05 dan qRT-PCR	Metode: *In silico* dengan kandidat *microRNA* yang mengalami *downregulation*, *cut off p-value*≤0,05 dan *log2FC* <-1,5
3.	*The effects of combination of mimic mir-155-5p and antagonist mir-324-5p encapsulated chitosan in ovarian cancer SKOV3* (Suardi RB, *et al*, 2020)[21]	Tujuan: Mengetahui efek kombinasi *microRNA* mimik mir-155-5p dan antagonis mir-324-5p yang dienkapsulasi berpengaruh pada lini sel kanker ovarium.	Tujuan: Mengetahui kandidat *microRNA* yang berpotensi digunakan sebagai terapi target pada *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC)
		Metode: *In vitro* dengan kultur sel, PCR, dan analisis statistik uji ANOVA *p-value*<0,05	Metode: *In Silico* dengan *cut off p-value*≤0,05 dan *log2FC* <-1,5
4.	*Clinical development of targomiRs, a miRNA mimic-based treatment for patients with recurrent thoracic cancer* (Reid G, *et al*, 2016)[22]	Tujuan: Menguji terapi restorasi level miR15/107 pada pasien kanker toraks melalui mimik miRNA pada tahap klinis	Tujuan: Identifikasi dan analisis peran *microRNA* sebagai terapi target pada PDAC

No.	Judul Penelitian	Perbedaan	
		Penelitian Terdahulu	**Penelitian Saat Ini**
		Metode: Eksperimental berupa percobaan klinis terapi pada pasien kanker toraks dengan metode penyaluran obat melalui EDV *nanocells*	Metode: *In Silico* dengan kandidat *microRNA* yang mengalami *downregulation, cut off p-value*≤0,05 dan *log2FC* <-1,5
5.	*Analisis In Silico: Potensi Mikro-RNA Sebagai Biomarker Minimal Invasif Pada Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC)* (Syaila R, *et al*, 2024)[121]	Tujuan: Identifikasi dan analisis peran *microRNA* sebagai *biomarker* diagnosis pada PDAC	Tujuan: Identifikasi dan analisis peran *microRNA* sebagai terapi target pada PDAC
		Metode: Menggunakan kandidat *microRNA* yang mengalami *upregulation* *cut off p-value*<0.05 dan *log2FC* >1,5	Metode: Menggunakan kandidat *microRNA* yang mengalami *downregulation* *cut off p-value*≤0,05 dan *log2FC* <-1,5
6.	*Identifikasi MicroRNA Sebagai Terapi Target Pada Hepatocellular Carcinoma (HCC) dengan Pendekatan In Silico* (Petranadia FR, *et al*, 2025)[122]	Tujuan: Identifikasi dan analisis peran *microRNA* sebagai terapi target pada HCC	Tujuan: Identifikasi dan analisis peran *microRNA* sebagai terapi target pada PDAC