

INTISARI

Latar Belakang : Kanker payudara merupakan suatu keganasan yang paling sering terjadi pada wanita dan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia setelah kanker paru-paru, sedangkan Fibroadenoma mammae (FAM) adalah tumor jinak yang banyak ditemukan pada payudara wanita. Di Indonesia, Luminal A merupakan sub tipe kanker payudara dengan insidensi tertinggi namun memiliki prognosis terbaik dengan terapi hormon. Akan tetapi, resistensi terapi hormonal sudah mulai dilaporkan pada pasien dengan ER+. Guna mengatasi ketidakefektifan terapi, sub tipe Luminal A menjadi sasaran target strategi lain salah satunya melalui jalur persinyalan angiogenesis. Meskipun perkembangan terapi anti-angiogenik cukup pesat, respon keseluruhan pada tingkat klinis tidak menunjukkan hasil memuaskan. Masalah tersebut disebabkan oleh terbatasnya biomarker prediktif yang sudah tervalidasi untuk mengetahui efek anti-angiogenik pada pasien. MikroRNA sebagai regulator epigenetik berpotensi sebagai biomarker prediktif dengan minimal invasif. Nanostring suatu metode yang *cost-effective* dengan analisis cepat untuk memprediksi target miRNA. Pendekatan bioinformatik digunakan untuk menganalisis secara *in silico* efek profil miRNA terkait angiogenesis terhadap progresivitas Luminal A dan FAM.

Tujuan: Mendapatkan profil ekspresi miRNA terkait jalur persinyalan angiogenesis serta mengetahui dampak profil tersebut terhadap prognosis sub tipe Luminal A di populasi Indonesia.

Metode: Sampel uji berupa sediaan parafin (FFPE) jaringan kanker payudara dan fibroadenoma mammae (FAM). Pemetaan miRNA menggunakan nCounter dari Nanostring. Data dianalisis dengan *nSolver 4.0*, *R2 Genomic Analysis and Visualization Platform*, *TargetScan 7.2* dan *Diana-miRPath v.3*.

Hasil: Sebanyak 60 miRNA memiliki ekspresi lebih tinggi dan 6 miRNA memiliki ekspresi lebih rendah pada Luminal A dibanding FAM dengan $P < 0.05$. Jalur persinyalan utama terkait angiogenesis berupa jalur VEGF dan jalur HIF-1. Mikro-RNA dengan ekspresi tinggi yang menarget gen dalam jumlah terbanyak pada jalur persinyalan VEGF adalah miR-19a-3p dan miR-7-5p. Selanjutnya, gen terkait jalur HIF-1 terbanyak ditarget oleh *upregulated* miR-7-5p. Mikro-RNA dengan prognosis buruk menurut analisis *in silico* adalah miR-223-3p dan miR-660-5p.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan ekspresi miRNA pada Luminal A dibanding FAM secara signifikan. Jalur persinyalan VEGF dan HIF-1 terbukti berperan dalam perkembangan kanker payudara. miR-19a-3p dan miR-7-5p dapat dijadikan sebagai biomarker prediktif terhadap respon terapi anti-angiogenik maupun identifikasi target terapi terbaru pada Luminal A. miR-660-5p dan miR-223-3p memiliki prognosis buruk pada Luminal A secara *in silico*.

Kata kunci: Kanker payudara, Luminal A, angiogenesis, miRNA, NanoString

ABSTRACT

Backgrounds: Breast cancer is the most common malignancy which often occurs in women and becomes the second-highest death cause in the world after lung cancer, while Fibroadenoma mammae (FAM) is benign lesions which usually occurs in women's breast. In Indonesia, Luminal A is a mostly-found subtype of breast cancer and gives the best prognosis through hormonal therapy. However, the resistance of endocrine therapy occurred on patients with ER+ has already been reported. To cope with this ineffectiveness of the therapy, Luminal A becomes an alternative strategy through the angiogenesis pathway. Although anti-angiogenic therapy is rapidly developed, all responses on the clinical level do not show satisfying result. It is caused by the limitation of predictive biomarker which has been validated to find out the effects of anti-angiogenic on the patients. MicroRNA as the epigenetic regulator is potential to be the predictive biomarker with minimal invasive. NanoString is a cost-effective reliable technology with rapid analysis speed and it represents microRNA's targets. Bioinformatic approach is used to analyzed the effects of microRNA profiles related to the angiogenesis in Luminal A and FAM patients.

Aim: To find out the profile of microRNA expression related to angiogenesis pathway and to detect the effects of the profile towards the prognosis of Luminal A subtype in Indonesia population.

Methods: Samples for this research were breast cancer and Fibroadenoma mammae (FAM) tissues in forms of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE). Then, microRNA mapping was conducted using Nanostring nCounter technology. The correlation between microRNA expression with signaling pathways related to angiogenesis was analyzed using nSolver 4.0, TargetScan 7.2, DIANA-miRPath v.3, and R2 Genomic Analysis and Visualization Platform.

Results: There are 60 microRNAs with higher expression and 6 microRNAs with lower expression on Luminal A compared to FAM with $P < 0.05$. The main signaling pathways associated with angiogenesis are the VEGF and HIF-1 pathway. Micro-RNAs that target the highest number of genes in the VEGF signaling pathway are miR-19a-3p and miR-7-5p. Furthermore, most genes related to the HIF-1 pathway are targeted by upregulated miR-7-5p. Micro-RNA with poor prognosis according to in silico analysis are miR-223-3p and miR-660-5p.

Conclusions: There is a significant difference of miRNA expression in Luminal A compared to FAM. VEGF and HIF-1 signaling pathways have been shown to play a role in the development of breast cancer. miR-19a-3p and miR-7-5p can be used as predictive biomarkers for the response of anti-angiogenic therapy and identification of the latest therapeutic targets in Luminal A. miR-660-5p and miR-223-3p have a poor prognosis in Luminal A with P value < 0.05 .

Keywords: Breast cancer, Luminal A, angiogenesis, miRNA, NanoString