



## **Karakterisasi Ekspresi dan Regulasi NLRC5 pada Kanker Payudara *Triple Negative***

Dyah Laksmi Dewi, Teguh Aryandono  
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan,  
Universitas Gadjah Mada / RSUP Dr Sardjito, Yogyakarta

### **RINGKASAN**

**Latar belakang:** Regulasi respon imun terhadap tumor sampai saat ini telah banyak dieksplorasi sebagai salah satu target untuk mengontrol pertumbuhan tumor dan meningkatkan efikasi terhadap pemberian imunoterapi. Deregulasi jalur presentasi antigen melalui MHC class I merupakan salah satu mekanisme sel tumor untuk menghindari sistem imun dengan menurunkan aktivasi sel T sitotoksik. NLRC5 merupakan *co-activator* penting yang mengatur ekspresi MHC *class I* dan berperan dalam meningkatkan pemrosesan serta presentasi antigen tumor kepada sel T sitotoksik. Dalam penelitian ini, dilakukan eksplorasi terkait regulasi MHC class I *pathway* melalui molekul NLRC5 pada TNBC, suatu sub tipe kanker payudara yang sering dikaitkan dengan karakteristik biologis yang lebih agresif, prognosis yang lebih buruk dan frekuensi rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kanker payudara sub tipe lain. Karakteristik ekspresi, regulasi ekspresi NLRC5 melalui proses epigenetik dan aktivasi jalur IFN $\gamma$ -STAT1, hubungan ekspresi NLRC5 dengan aktivasi respon imun, serta pengaruh ekspresi NLRC5 dengan kelangsungan hidup penderita TNBC dianalisis dalam penelitian ini.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan data *transcriptome* RNA seq dan 450K methylation array dari TCGA *Breast Invasive Carcinoma*. Analisis data dilakukan untuk melihat korelasi antara ekspresi NLRC5 dengan ekspresi gen yang berkaitan dengan MHC *class I*, penanda aktivasi sel T, komponen jaras IFN $\gamma$ -STAT1, serta metilasi NLRC5. Analisis ketahanan hidup penderita TNBC dilakukan dengan menggunakan KM Plotter.

**Hasil:** Hasil analisis menunjukkan bahwa ekspresi *NLRC5* pada kanker payudara ditemukan paling tinggi pada kelompok TNBC. Ekspresi *NLRC5* berkorelasi dengan ekspresi gen-gen yang terkait dengan jalur presentasi antigen melalui MHC *class I*, STAT1 dan IRF1 yang merupakan komponen dari jalur IFN $\gamma$ -STAT1. TNBC dengan ekspresi *NLRC5* yang tinggi menunjukkan ekspresi penanda sel T dan penanda aktivasi sel T sitotoksik yang tinggi. Ekspresi *NLRC5* berkorelasi positif dengan beberapa biomarker terkait responsivitas terhadap *immune check point inhibitor* (ICI). Analisis promotor *NLRC5* menunjukkan 4 CpG yang mengalami metilasi DNA, dengan level metilasi berkorelasi negatif dengan ekspresi *NLRC5*. Ekspresi *NLRC5* yang tinggi berhubungan dengan *relaps-free survival* dan *overall survival* yang lebih baik pada penderita TNBC.

**Kesimpulan:** NLRC5 merupakan molekul yang berperan penting dalam regulasi respon imun terhadap tumor melalui jalur presentasi antigen MHC *class I*. Hasil penelitian ini dapat mendukung peran *NLRC5* sebagai biomarker terhadap prognosis pasien TNBC dan dapat menjadi target yang dapat dieksplorasi melalui *epigenetic modifier* untuk meningkatkan efektivitas imunoterapi pada pasien TNBC.

**Kata kunci:** kanker payudara *triple negative*, NLRC5, imunologi tumor, MHC *class I*, metilasi DNA



## **Expression and Regulation of NLRC5 in Triple Negative Breast Cancer**

Dyah Laksmi Dewi, Teguh Aryandono  
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing  
Universitas Gadjah Mada / RSUP Dr Sardjito, Yogyakarta

### **SUMMARY**

**Background:** Regulation of the immune response against tumors has been explored as a target to control tumor growth and to increase the efficacy of immunotherapy. Deregulation of the MHC class I antigen presentation pathway is one of the mechanisms by which tumor cells evade the immune system through decreasing the activation of cytotoxic T cells. NLRC5 has been identified as an important co-activator that regulates MHC class I expression, playing a role in enhancing the processing and presenting tumor antigens to cytotoxic T cells. In this study, we explored the regulation of the MHC class I pathway through the NLRC5 molecule in TNBC, a breast cancer subtype that is often associated with more aggressive biological characteristics, poorer prognosis and higher recurrence frequency than other breast cancer subtypes. The characterization of NLRC5 expression, regulation of NLRC5 expression through epigenetic processes and activation of the IFN $\gamma$ -STAT1 pathway, the relationship between NLRC5 expression and activation of the immune responses, and the effect of NLRC5 expression on the patients' survival were analyzed in this study.

**Methods:** This study employed the RNA seq data and 450K methylation array from TCGA Breast Invasive Carcinoma data set. Data analysis was performed to correlate between NLRC5 expression and the expression of MHC class I related genes, markers of T cell activation, NLRC5 methylation, also genes involved in the IFN $\gamma$ -STAT1 pathway. Analysis of the survival of TNBC patients was performed using the KM Plotter.

**Results:** The results of the analysis showed that the expression of *NLRC5* in breast cancer was found to be the highest in the TNBC subtype. *NLRC5* expression correlates with the expression of genes associated with the antigen presentation pathway through MHC class I, and components of the IFN $\gamma$ -STAT1 pathway. TNBC with high expression of *NLRC5* showed high expression of T cell markers and markers of cytotoxic T cell activation. *NLRC5* expression was positively correlated with several biomarkers of response to immune check point inhibitors (ICI). NLRC5 promoter analysis showed 4 CpGs that were methylated, with methylation levels negatively correlated with *NLRC5* expression. High *NLRC5* expression was associated with higher relapse free survival and overall survival in TNBC patients.

**Conclusion:** NLRC5 is a molecule that plays an important role in the regulation of the immune response against tumors through the MHC class I antigen presentation pathway. The results of this study can support the role of NLC5 as a biomarker for the prognosis of TNBC patients. NLRC5 might be a unique target that can be explored through epigenetic modifiers to increase the effectiveness of immunotherapy in TNBC patients.

**Key words:** triple negative breast cancer, NLRC5, tumor immunology, MHC class I, DNA methylation