

## INTISARI

**Pendahuluan.** Kanker kolorektal (KKR) merupakan penyakit terkait kanker tersering peringkat ke-3 dan penyebab kematian ke-2 terkait kanker di dunia. KKR sporadis memiliki insidensi 60%-65%. Karsinogenesis KKR sporadis salah satunya terjadi melalui jalur epigenetik yaitu *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP). *CpG Island Methylator Phenotype* adalah terjadinya metilasi yang berlebih pada lokus CpG island. Lokus promotor yang sering mengalami metilasi adalah *Cacna1g* dan *Neurog1*. Metilasi pada promotor kedua gen tersebut dapat menyebabkan peningkatan jalur pensinyalan Wnt, yang mengakibatkan penurunan apoptosis dan peningkatan proliferasi sehingga memicu karsinogenesis. Penelitian ini menggunakan hewan model tikus kanker kolorektal yang diinduksi dengan 1,2 dimethylhydrazine (DMH) untuk memicu karsinogenesis. Capecitabine merupakan agen anti kanker sediaan oral yang mengandung fluoropyrimidine, pemberiannya dapat menghambat metilasi DNA.

**Tujuan.** Membandingkan status metilasi promotor gen *Cacna1g* dan *Neurog1* pada DNA jaringan tikus Sprague Dawley model kanker kolorektal yang diinduksi 1,2 dimethylhydrazine, diberi perlakuan capecitabine dan kontrol.

**Metode.** Dua puluh enam tikus jantan galur Sprague Dawley dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol (sehat), kelompok kanker kolorektal dan kelompok perlakuan capecitabine. Penelitian menggunakan metode *Methylation Specific PCR* yang diawali dengan proses modifikasi bisulfit.

**Hasil.** Metilasi gen *Cacna1g* terjadi pada 11,1% tikus dari kelompok sehat, 44,4% tikus model KKR dan 25% pada tikus model KKR yang diberi capecitabine. Metilasi gen *Neurog1* terjadi pada 66,7% tikus dari kelompok sehat, 88,9% tikus model KKR, dan 87,5% pada tikus model KKR yang diberi capecitabine.

**Kesimpulan.** Persentase metilasi promotor gen *Cacna1g* dan *Neurog1* pada DNA jaringan tikus model KKR yang diinduksi 1,2 dimethylhydrazine lebih tinggi daripada tikus kontrol (sehat). Persentase metilasi promotor gen *Cacna1g* dan *Neurog1* pada DNA jaringan tikus model KKR yang diinduksi 1,2 dimethylhydrazine dan diberi perlakuan capecitabine lebih rendah dibanding dengan yang tidak diberi perlakuan.

**Kata kunci:** Kanker kolorektal, CIMP, *Cacna1g*, *Neurog1*, Capecitabine

## ABSTRACT

**Background.** Colorectal cancer (CRC) is the world's third most common cancer-related disease and the second leading cause of cancer-associated death. Sporadic CRC has an incidence of 60%–65% and one of the carcinogenesis mechanisms of CRC sporadic occurs due to the epigenetic pathway of the CpG Island Methylator Phenotype (CIMP). CpG Island Methylator Phenotype is the occurrence of excess methylation on the CpG island. The most common gene promoters of methylation are *Cacna1g* and *Neurog1*. Methylation in the gene promoters can lead to an increase the Wnt signal pathway, decreasing apoptosis and increase proliferation, thus triggering carcinogenesis. The study used animal models of 1,2 dimethylhydrazine (DMH) induced rats to trigger carcinogenesis. Capecitabine is an oral anti-cancer agent containing fluoropyrimidine, which can inhibit DNA methylation.

**Objectives.** Comparing the methylation status of the *Cacna1g* and *Neurog1* gene promoters in the tissue DNA of DMH-induced Sprague-Dawley CRC model rat, CRC model treated with capecitabine treatment and health control.

**Methods.** Twenty-six male Sprague-Dawley rats were divided into three groups, i.e. the control group (healthy), the colorectal cancer group, and the capecitabine treatment group. The research uses the Methylation-Specific PCR method, which is initiated with modification of the bisulfites process.

**Results.** Methylation of the *Cacna1g* gene was found in 11,1% rats of healthy groups, 44,4% rats of CRC group, and 25% rats of the CRC group treated with capecitabine. Methylation of the *Neurog1* gene was found in 66,7% rats of healthy group, 88,9% rats of CRC group, and 87,5% rats of the CRC group treated with capecitabine.

**Conclusions.** The methylation percentage status of *Cacna1g* and *Neurog1* gene promoters in the tissue DNA of DMH-induced CRC model rats was higher than in the healthy control rats. The methylation percentage status of *Cacna1g* and *Neurog1* gene promoters in the tissue DNA of DMH-induced CRC model rats treated with capecitabine was lower than in the one without capecitabine treatment rats.

**Keywords:** Colorectal cancer, CIMP, *Cacna1g*, *Neurog1*, Capecitabine