

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) mengindikasikan prognosis buruk pada penderita karsinoma sel skuamosa penis (KSSP). MiRNA berperan mengatur berbagai proses biologis penting, mengalami disregulasi pada berbagai jenis kanker, dan terlibat dalam metastasis. Hasil dari studi pendahuluan miRNA *profiling* didapatkan 6 miRNA yang paling kuat meliputi miR-31-5p, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-4286, miR-1-3p, dan miR-145-5p. Akan tetapi belum diketahui seberapa besar ekspresi miR tersebut pada tumor primer (TP) dan tumor metastasis (TM) ke KGB KSSP, serta perannya pada karsinogenesis sehingga dilakukanlah penelitian ini. **Tujuan:** Untuk mengetahui perbedaan ekspresi miR-31-5p, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-4286, miR-1-3p, dan miR-145-5p pada TP dan TM KGB dibandingkan dengan kontrol, serta *enrichment analysis*-nya pada karsinogenesis KSSP. **Metode:** Sample berjumlah 12 sampel (4 TP KSSP, 4 TM ke KGB, 4 kontrol). Hubungan ekspresi miR-31-5p, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-4286, miR-1-3p, dan miR-145-5p antar kelompok dinilai dengan uji *t-test* dan nilai *p* ditetapkan  $<0,05$ . Potensi peran miRNA dengan gen targetnya dalam karsinogenesis dinilai dengan melakukan *enrichment analysis in Silico*. **Hasil:** Seluruh pasien KSSP ditemukan dengan stadium lanjut, angka kematian 75%. *Novelty* miRNA didapatkan 107 miRNA signifikan pada TP, 81 miRNA pada TM ke KGB. *Up-regulated* miR-31-5p, miR-135b-5p, miR-155-5p, miR-4286, ditemukan pada TP dan TM ( $p<0,05$ ) dibandingkan kontrol. *Down-regulated* miR-1-3p dan miR-145-5p ditemukan pada TP dan TM dibandingkan dengan kontrol ( $p<0,05$ ). *Pathway* dan *functional analysis in Silico* dari 100 *validated targeted gene* yang paling banyak ditarget oleh *dysregulated* miRNA, berperan kuat dalam proses biogenesis miRNA dan karsinogenesis ( $FDR<0,01$ ). **Kesimpulan:** *up-regulated* (miR-31-5p, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-4286), dan *down-regulated* (miR-1-3p, miR-145-5p) merupakan panel *novelty* miRNA yang signifikan ditemukan pada TP dan TM ke KGB pada KSSP yang berasal dari pasien etnis Bali. MiR-31-5p dan miR-1-3p merupakan kandidat biomarker terkuat untuk terjadinya metastasis KGB KSSP. Panel miRNA ini dapat dipakai sebagai kandidat untuk mendukung pengembangan biomarker diagnosis, personal target terapi, diagnosis dan prognosis kanker penis.

Kata Kunci: miRNA, metastasis KGB, KSSP

## ABSTRACT

**Background:** Penile squamous cell carcinoma (PSCC) patients with lymph node (LN) metastasis have a poor prognosis. MiRNAs control many critical biological processes, experience dysregulation, and play a part in the development of many cancers. They also play a role in metastasis. In preliminary research, volcano plot analysis of miRNA profiling identified the six strongest miRNAs: miR-31-5p, miR-4286, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-1-3p, and miR-145-5p. This research was examined the expression of this miR in PSCC primary tumor (PT) and lymph node (LN) metastasis, and its role in carcinogenesis. **Objective:** To determine the different expressions of miR-31-5p, miR-4286, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-1-3p, and miR-145-5p in PT and LN metastatic tumors compared with controls, as well as enrichment analysis in the carcinogenesis of PSCC. **Methods:** This study included 12 sample (4 PT, 4 LN MT, and 4 normal penile tissue from the resection edge as controls) from the same 4 patients. A t-test compared miR-31-5p, miR-4286, miR-135-5p, miR-155-5p, miR-1-3p, and miR-145-5p expressions between groups; with a  $p$ -value  $< 0.05$ . Silico enrichment analysis examined potential miRNAs and their target genes' carcinogenesis potential. **Results:** All PSCC patients were all advanced stages, and had a 75% mortality rate. Novelty miRNAs discovered 107 significant and 81 in LN MT. MiR-31-5p, miR-4286, miR-135b-5p, and miR-155-5p were upregulated in PT and MT ( $p < 0.05$ ). Down-regulated miR-1-3p and miR-145-5p were seen in PT and MT ( $p < 0.05$ ). In-silico analysis of 100 validated miRNA genes reveals pathway and functional contributions to miRNA biogenesis and carcinogenesis processes ( $FDR < 0.01$ ). **Conclusion:** Novel up-regulated miRNAs (miR-31-5p, miR-4286, miR-135-5p, miR-155-5p), and down-regulated (miR-145-5p, miR-1-3) are found in ethnic Balinese PSCC patient's PT and LN MT. The strongest indicators for PSCC LN metastases are miR31-5p and miR-1-3p. This miRNA panel can be used as a candidate to support the development of diagnostic biomarkers, personalized therapeutic targets, an the diagnosis and prognosis of penile cancer.

**Keywords:** miRNA, lymph node metastasis, PSCC