

ABSTRAK

Latar Belakang: Melanoma merupakan jenis kanker kulit yang memiliki angka kematian paling tinggi, utamanya disebabkan oleh proses metastasis. Metastasis sering diawali oleh perubahan sel kanker dengan tipe fenotip epitelial menjadi mesenkimal (EMT) yang memudahkan invasi dan penyebaran sel tumor. Mekanisme yang terjadi yaitu hilangnya protein adhesi antarsel E-cadherin akibat menurunnya ekspresi CDH1. Regulasi CDH1 melibatkan jaringan interaksi faktor transkripsi EMT dan miRNA. Namun, masih terdapat sangat banyak miRNA yang belum diteliti hubungannya dengan CDH1 yang spesifik pada melanoma.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi miRNA yang berhubungan dengan regulasi CDH1 untuk menemukan biomarker baru EMT di melanoma.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik kajian potong lintang dengan menggunakan data sekunder dari program The Cancer Genome Atlas proyek TCGA-SKCM berupa ekspresi mRNA CDH1 dan ekspresi miRNA. Sebanyak 366 kasus melanoma dianalisis, terdiri dari 73 tumor primer dan 293 metastasis. Pengolahan data awal dan analisis dilakukan dengan aplikasi Python dan RStudio. Analisis data untuk menemukan 25 miRNA dengan perbedaan ekspresi yang signifikan antara kelompok CDH1 tinggi dengan CDH1 rendah. Analisis pengayaan dilakukan untuk target mRNA (miRNet) dan jalur persinyalan (DAVID).

Hasil: Analisis tumor primer menghasilkan 14 miRNA signifikan ($FDR < 0,05$). Sebanyak 6 miRNA dengan penurunan ekspresi di CDH1 tinggi terhubung kepada 14 gen terkait melanoma ($p = 0,0474$). Sebanyak 8 miRNA dengan peningkatan ekspresi di CDH1 tinggi terhubung kepada 20 gen terkait melanoma ($p = 0,00344$). Analisis tumor metastasis menghasilkan 25 miRNA signifikan ($FDR < 0,05$). Sebanyak 18 miRNA dengan penurunan ekspresi di CDH1 tinggi terhubung kepada 42 gen melanoma ($p = 0,000103$). Sebanyak 7 miRNA dengan peningkatan ekspresi di CDH1 tinggi terhubung kepada 17 gen melanoma ($p = 0,00184$). Secara umum, melanoma dengan CDH1 tinggi diasosiasikan dengan penekanan jalur PI3K, pelepasan tekanan regulasi jalur MAPK, dan regulasi *checkpoint* siklus sel. Temuan penelitian ini mendukung hubungan ekspresi CDH1 dengan fase melanositik melanoma dengan disregulasi lebih luas di kondisi metastasis. Selain itu, pola regulasi konsisten menunjukkan penurunan ekspresi miRNA yang menarget NRAS (miR-218) dan RB1 (miR-335) pada melanoma CDH1 tinggi. Penelitian ini mengajukan kandidat miRNA dengan gen target terbanyak sebagai biomarker umum (miR-211), primer (miR-526b, miR-122, miR-139), dan metastasis (miR-335, miR-203a) CDH1 tinggi. Maka dari itu, dapat dilakukan penelitian validasi lebih lanjut untuk konfirmasi lanjutan dari hasil penelitian ini.

Kata kunci: miRNA, CDH1, EMT, melanoma

ABSTRACT

Background:

Melanoma is the most lethal type of skin cancer, primarily due to metastasis. Metastasis often begins with the transition of cancer cells from epithelial to mesenchymal phenotype (EMT) which facilitates tumor invasion and distant spread. EMT is marked by loss of E-cadherin as intercellular adhesion protein due to decreased CDH1 expression. CDH1 regulation involves a network of interactions between EMT transcription factors and miRNAs. However, a lot of miRNAs have not been analyzed for their connection to CDH1 expression in melanoma.

Objective:

This study aims to explore miRNAs associated with CDH1 regulation to discover new biomarkers of EMT in melanoma.

Methods:

This is an observational-analytical cross sectional study using secondary data from TCGA-SKCM project in The Cancer Genome Atlas. A total of 366 melanoma cases were analyzed for their CDH1 mRNA expression and miRNA expression, consisting of 73 primary tumors and 293 metastatic tumors. Initial data processing and analysis were performed in Python and RStudio. Data analysis resulted in 25 differentially-expressed miRNAs between high CDH1 groups and low CDH1 groups. Enrichment analysis was performed to find the mRNA targets (miRNet) and signalling pathways (DAVID).

Results:

There are 14 significant differentially-expressed miRNAs from the primary tumor analysis ($FDR < 0,05$). Six downregulated miRNAs in high CDH1 were linked to 14 melanoma-related genes ($p = 0,0474$). Eight upregulated miRNAs in high CDH1 were linked to 20 melanoma-related genes ($p = 0,00344$). For the metastasis tumor analysis, there are 25 significant differentially-expressed miRNAs ($FDR < 0,005$). Eighteen downregulated miRNAs in high CDH1 were linked to 42 melanoma-relates genes ($p = 0,000103$). Seven upregulated miRNAs in high CDH1 were linked to 17 melanoma-related genes ($p = 0,00184$). In general, melanomas with high CDH1 expression are associated with the suppression of the PI3K pathway, regulatory release of MAPK pathway, and regulation of cell cycle checkpoint. The findings of this study support the association of CDH1 expression with the melanocytic phase of melanoma, with more widespread dysregulation in metastatic conditions. Furthermore, the regulatory pattern consistently demonstrates decreased expression of miRNAs targeting NRAS (miR-218) and RB1 (miR-335) in melanomas with high CDH1 expression, in both primary and metastasis. This study highlights miRNAs with the most target genes involved as a general (miR-211), primary (miR-526b, miR-122, miR-139), and metastatic (miR-335, miR-203a) biomarkers for high CDH1 melanoma. Therefore, further experimental studies is needed to further confirm these findings.

Keywords: miRNA, CDH1, EMT, melanoma