

## ABSTRACT

### Background:

Melanoma is a malignancy arising from the malignant transformation of melanocytes and represents one of the most lethal forms of skin cancer. Mortality in melanoma increases significantly with tumor aggressiveness and metastatic progression, which are reflected by cancer staging. Tumor aggressiveness and metastasis are known to be supported by cellular plasticity, a process that enables cancer cells to transition between epithelial and mesenchymal states. This plasticity is regulated by several genes, including **SOX2**, which is highly expressed in transitional cell populations between epithelial and mesenchymal states. SOX2 expression can be influenced by epigenetic mechanisms, including microRNAs (miRNAs).

### Objective:

This study aimed to analyze groups of miRNAs involved in the regulation of SOX2 in melanoma, with the long-term goal of identifying potential biomarkers associated with tumor plasticity.

### Methods:

This study was conducted using a cross-sectional design based on secondary data obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA). A total of 298 primary melanoma cases from the TCGA-SKCM project were analyzed to identify miRNAs that were differentially expressed between high and low SOX2 expression groups.

### Results:

In the high SOX2 expression group, differential expression analysis identified 11 dysregulated miRNAs in primary melanoma and 25 dysregulated miRNAs in metastatic melanoma. Network analysis using MiRNet demonstrated that in primary melanoma, 12 of 68 target genes were significantly associated with both upregulated and downregulated miRNAs (p-value = 0.000215 and p-value = 0.0482, respectively). In metastatic melanoma, 34 of 68 target genes were significantly associated with upregulated miRNAs (adjusted p-value = 0.0000652), while 26 of 68 target genes were significantly associated with downregulated miRNAs (adjusted p-value = 0.0000109). In primary melanoma, identified target genes were mainly distributed in the MAPK signaling pathway and cell cycle regulation, whereas in metastatic melanoma, target genes were predominantly enriched in the MAPK, PI3K–AKT, cell cycle, and p53 signaling pathways.

### Keywords:

melanoma, EMT, SOX2, miRNA

## ABSTRAK

### Latar Belakang :

Melanoma adalah keganasan yang berasal dari transformasi ganas melanosit, yang merupakan tumor kulit dengan tingkat kematian pasien yang tinggi. Kematian pada melanoma meningkat signifikan seiring bertambahnya agresivitas dan metastasis kanker yang dinilai melalui stadium.

Agresivitas dan metastasis kanker diketahui didukung oleh kemampuan plastisitas pada sel kanker. Kemampuan plastisitas ini memungkinkan sel kanker berubah dari “epithelial state” menjadi “mesenchymal state” dan sebaliknya. Plastisitas kanker diregulasi oleh beberapa gen, termasuk SOX-2 yang diketahui diekspresikan tinggi oleh sel-sel transisi antara “epithelial state” dan “mesenchymal state”. Ekspresi SOX-2 dapat dipengaruhi faktor epigenetik termasuk miRNA.

### Tujuan :

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kelompok miRNA yang meregulasi SOX-2 di melanoma, sehingga kedepannya dapat dijadikan biomarker untuk proses plastisitas.

### Metode :

Penelitian ini dilakukan dengan metode kajian potong lintang menggunakan data sekunder dari The Cancer Genomic Atlas TCGA. Sebanyak 298 kasus melanoma primer dari proyek TCGA-SKCM dianalisis untuk mendapatkan miRNA yang ekspresinya berbeda secara signifikan antara kelompok SOX-2 tinggi dan rendah.

### Hasil :

Pada kelompok melanoma dengan ekspresi SOX2 tinggi, analisis diferensial mengidentifikasi 11 miRNA yang mengalami disregulasi pada melanoma primer dan 25 miRNA pada melanoma metastasis. Analisis jejaring menggunakan MiRNet menunjukkan bahwa pada melanoma primer, 12 dari 68 gen target teridentifikasi signifikan pada masing masing *Upregulated* dan *Downregulated* (p-value 0.000215 dan p-value 0.0482), sedangkan pada *Upregulated miRNA* di metastasis terdapat 34 dari 68 gen target yang terhubung signifikan (adj. p-value = 0,0000652) dan pada *Downregulated miRNA* terdapat 26 dari 68 gen target yang terhubung signifikan (adj. p-value 0.0000109). Pada melanoma primer, gen target yang teridentifikasi terutama terdistribusi pada jalur MAPK dan regulasi siklus sel, sementara pada metastasis gen target terkonsentrasi pada jalur MAPK, PI3K–AKT, siklus sel, dan p53 signaling pathway.

### Keyword :

melanoma, EMT, SOX2, miRNA