

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xix
ABSTRACT	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. <u>Latar Belakang</u>	1
B. <u>Rumusan Masalah</u>	3
C. <u>Tujuan</u>	3
Tujuan Umum	3
Tujuan Khusus	4
D. <u>Keaslian Penelitian</u>	4
E. <u>Manfaat</u>	10
1. Akademik.....	10
2. Institusi	10

3. Komunitas.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
<u>A. Tinjauan Pustaka</u>.....	11
Melanoma	11
Metastasis	14
TCGA (The Cancer Genome Atlas).....	18
Epithelial Mesenchymal Transition (EMT)	19
SOX2	24
MiRNA dan Aplikasinya	25
<u>B. Kerangka Teori</u>	26
<u>C. Kerangka Konsep</u>.....	27
<u>D. Hipotesis</u>	27
BAB III METODE PENELITIAN.....	28
<u>A. Rancangan Penelitian</u>.....	28
<u>B. Populasi dan Subjek</u>.....	28
1. Populasi.....	28
2. Kriteria Subjek	28
3. Besar Sampel	29
<u>C. Variabel Penelitian</u>.....	29

1. Variabel Bebas	29
2. Variabel Terikat	29
D. <u>Definisi Operasional Variabel</u>	30
E. <u>Alat dan Bahan Penelitian</u>	31
1. Alat Penelitian	31
2. Subjek Penelitian	32
F. <u>Jalan Penelitian</u>	33
G. <u>Analisis Data</u>	34
1. Download Data TCGA.....	34
2. Olah Data Python	34
3. Analisis Ekspresi Diferensial	35
4. Analisis miRNET	35
5. Analisis DAVID.....	36
H. <u>Waktu</u>	36
I. <u>Tempat Penelitian</u>	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37
A. <u>Hasil</u>	37
1. Pemilihan Data Penelitian.....	37
2. Differentially Express miRNA.....	39

3. Analisis Interaksi miRNA.....	47
4. Analisis Fungsional dan Jalur Molekuler.....	58
B. <u>Pembahasan</u>	68
1. Gambaran Umum Temuan Utama Penelitian	68
2. Regulasi miRNA pada grup SOX2 tinggi di Melanoma Primer....	69
3. Regulasi miRNA pada grup SOX2 tinggi di Metastasis Melanoma	76
4. miRNA sebagai Biomarker Melanoma	84
C. <u>Keterbatasan Penelitian</u>	86
BAB V KESIMPULAN	88
A. <u>Kesimpulan</u>	88
B. <u>Saran</u>	89
Daftar Pustaka	90

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori	26
Gambar 2 Kerangka Konsep	27
Gambar 3. Jalan Penelitian yang menunjukkan alur penelitian dari pemilihan sampel, penyaringan data, analisis data, dan interpretasi hasil	33
Gambar 4. Alur Sampling	37
<i>Gambar 5. Hasil pemetaan miRNA yang mengalami peningkatan regulasi pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma metastasis beserta gen yang ditarget berdasarkan database menggunakan laman miRNET dengan miRNA yang menjadi sorotan dilingkari merah</i>	48
<i>Gambar 6. Hasil pemetaan miRNA yang mengalami penurunan regulasi pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma metastasis beserta gen yang ditarget berdasarkan database menggunakan laman miRNET dengan miRNA yang menjadi sorotan dilingkari merah</i>	52
<i>Gambar 7. Hasil pemetaan miRNA yang mengalami peningkatan regulasi pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma primer beserta gen yang ditarget berdasarkan database menggunakan laman miRNET dengan miRNA yang menjadi sorotan dilingkari merah</i>	55
<i>Gambar 8. Hasil pemetaan miRNA yang mengalami penurunan regulasi pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma primer beserta gen yang ditarget berdasarkan database menggunakan laman miRNET dengan miRNA yang menjadi sorotan dilingkari merah</i>	57

Gambar 9. Peta Jalur Onkogenetik gen yang ditarget oleh miRNA yang mengalami penurunan regulasi pada melanoma metastasis, dengan jalur yang tampak terpengaruh adalah jalur Growth Factor, MAPK Signaling (BRAF,RAF,ERK), PI3K-AKT, Cell Cycle, Proliferasi, dan Tumor Suppression (p53,p21) terlingkari merah

60

Gambar 10. Peta Jalur Onkogenetik gen yang ditarget oleh miRNA yang mengalami peningkatan regulasi pada melanoma metastasis, dengan jalur yang tampak terpengaruh adalah jalur Growth Factor, MAPK Signaling (NRAS,RAF,MEK,EEK), PI3K-AKT, Cell Cycle, Proliferasi, dan Tumor Suppression (p53 dan p21) terlingkari merah

63

Gambar 11. Peta Jalur Onkogenetik gen yang ditarget oleh miRNA yang mengalami penurunan regulasi pada melanoma primer, dengan jalur yang tampak terpengaruh adalah jalur Growth Factor, MAPK Signaling (MEK,EEK), PI3K-AKT, Cell Cycle, Proliferasi, dan dan Tumor Suppression (p53) terlingkari merah

65

Gambar 12. Peta Jalur Onkogenetik gen yang ditarget oleh miRNA yang mengalami peningkatan regulasi pada melanoma primer, dengan jalur yang tampak terpengaruh adalah jalur Growth Factor, MAPK Signaling (EEK), PI3K-AKT(PI3K), Cell Cycle, dan Proliferasi

67

Gambar 13 Regulasi Onkogenetik Primer Melanoma 72

Gambar 14 *Pathway* miRNA dalam memengaruhi melanoma primer 75

Gambar 15 Regulasi Onkogenetik Metastasis Melanoma 79

Gambar 16 *Pathway* miRNA memengaruhi melanoma metastasis 83

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Keaslian Penelitian	5
Tabel 2. Skala TNM Melanoma (Richard Winkelmann et al.)	12
Tabel 3. Definisi Operasional	30
Tabel 4. Sampel Penelitian	38
Tabel 5. Distribusi Sampel	38
Tabel 6 <i>Daftar miRNA Melanoma Primer dengan yang berwarna hijau menunjukkan miRNA yang mengalami Upregulated, yang berwarna merah menunjukkan miRNA yang mengalami Downregulated.</i>	40
Tabel 7. Daftar Upregulated miRNA Melanoma Primer	41
Tabel 8. Daftar Downregulated miRNA Melanoma Primer	42
Tabel 9. <i>Daftar miRNA Melanoma Metastasis dengan yang berwarna hijau menunjukkan miRNA yang mengalami Upregulated, yang berwarna merah menunjukkan miRNA yang mengalami Downregulated.</i>	43
Tabel 10. Daftar Upregulated miRNA Melanoma Metastasis	45
Tabel 11. Daftar Downregulated miRNA Melanoma Metastasis	46
Tabel 12. <i>Daftar miRNA yang mengalami peningkatan dan gen targetnya pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma metastasis dengan miRNA yang menjadi sorotan berwarna hijau</i>	48
Tabel 13. <i>Hasil pemetaan miRNA yang mengalami penurunan regulasi pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma metastasis beserta gen yang ditarget berdasarkan database</i>	

menggunakan laman miRNET dengan miRNA yang menjadi sorotan dilingkari merah

52

Tabel 14. Daftar miRNA yang mengalami peningkatan dan gen targetnya pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma primer dengan miRNA yang menjadi sorotan terwarnai hijau

55

Tabel 15. Daftar miRNA yang mengalami penurunan dan gen targetnya pada keadaan SOX2 tinggi di melanoma primer dengan miRNA yang menjadi sorotan terwarnai hijau

57

DAFTAR SINGKATAN

<i>AKT</i>	: <i>Protein Kinase B</i>
<i>AP-1</i>	: <i>Activator Protein 1</i>
<i>BRAF</i>	: <i>B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase</i>
<i>CCND1</i>	: <i>Cyclin D1</i>
<i>CDK</i>	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
<i>CDK4</i>	: <i>Cyclin-Dependent Kinase 4</i>
<i>CDK6</i>	: <i>Cyclin-Dependent Kinase 6</i>
<i>DAVID</i>	: <i>Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery</i>
<i>DEG</i>	: <i>Differentially Expressed Gene</i>
<i>ECAD</i>	: <i>E-cadherin</i>
<i>EGFR</i>	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<i>EMT</i>	: <i>Epithelial–Mesenchymal Transition</i>
<i>ERK</i>	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
<i>FDR</i>	: <i>False Discovery Rate</i>
<i>FGF</i>	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
<i>FGFR</i>	: <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
<i>GDC</i>	: <i>Genomic Data Commons</i>
<i>GO</i>	: <i>Gene Ontology</i>
<i>HRAS</i>	: <i>Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
<i>IGF</i>	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
<i>IGF1R</i>	: <i>Insulin-like Growth Factor 1 Receptor</i>

<i>KEGG</i>	: <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
<i>KRAS</i>	: <i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
<i>lncRNA</i>	: <i>Long Non-Coding RNA</i>
<i>logFC</i>	: <i>Log Fold Change</i>
<i>MAP2K1</i>	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1</i>
<i>MAPK</i>	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
<i>MDM2</i>	: <i>Mouse Double Minute 2 Homolog</i>
<i>MEK</i>	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase</i>
<i>MET</i>	: <i>Mesenchymal–Epithelial Transition Factor</i>
<i>miRNA</i>	: <i>microRNA</i>
<i>miRNet</i>	: <i>microRNA Network Analysis Platform</i>
<i>mRNA</i>	: <i>Messenger RNA</i>
<i>NRAS</i>	: <i>Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
<i>p53</i>	: <i>Tumor Protein p53</i>
<i>PDGF</i>	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
<i>PDGFRA</i>	: <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha</i>
<i>PI3K</i>	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
<i>PTEN</i>	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
<i>qRT-PCR</i>	: <i>Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
<i>RAF</i>	: <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
<i>RB</i>	: <i>Retinoblastoma Protein</i>
<i>RNA</i>	: <i>Ribonucleic Acid</i>

<i>RTK</i>	: <i>Receptor Tyrosine Kinase</i>
<i>SKCM</i>	: <i>Skin Cutaneous Melanoma</i>
<i>SNAIL</i>	: <i>Snail Family Transcriptional Repressor</i>
<i>SOX2</i>	: <i>SRY-Box Transcription Factor 2</i>
<i>TCGA</i>	: <i>The Cancer Genome Atlas</i>
<i>TGF-β</i>	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
<i>TWIST</i>	: <i>Twist Family Transcription Factor</i>
<i>ZEB</i>	: <i>Zinc Finger E-Box Binding Homeobox</i>