UNIVERSITAS GADJAH MADA
PROFIL EKSPRESI MIKRO RNA TERKAIT WARBURG EFFECT PADA KANKER PAYUDARA TIPE LUMINAL A DAN
FIBROADENOMA MAMMAE (FAM) DENGAN NANOSTRING
FATHIYA RAHMA ARFIRA, Prof. Dr. Sofia Mubarika, M.Med.Sc, Ph.D.; Afiahayati, M.Cs., Ph.D
Universitas Gadjah Mada, 2018 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

INTISARI

Kanker payudara adalah kanker dengan jumlah penderita terbesar pada wanita dengan jumlah kematian tertinggi. Kanker payudara memiliki beberapa subtipe berdasarkan pengamatan histologis, salah satunya adalah tipe luminal A dengan ekspresi ER/PR + dan HER2- dengan prognosis paling baik diantara semua subtipe kanker payudara. *Fibroadenoma mammae* (FAM) merupakan tumor yang paling banyak terjadi pada wanita. Pada keduanya, telah banyak ditemukan adanya deregulasi pada level epigenetik khususnya pada ekspresi mikroRNA. Deregulasi miRNA tersebut juga terlibat pada salah satu ciri/karakter kanker yaitu perubahan jalur metabolisme (*Warburg effect)*. Pemetaan profil mikroRNA antara kedua tumor tersebut disertai analisis bioinformatik terkait perannya dalam *Warburg effect* diharapkan mampu memberikan informasi dan data pendukung mengenai kandidat miRNA yang potensial untuk biomarker prognosis, diagnosis maupun target terapi. Metode *Nanostring nCounter miRNA Assay* digunakan untuk memetakan profil miRNA pada kedua jenis tumor dengan prosedur yang mudah, spesifik serta pengolahan data yang sederhana dibandingkan metode sejenis (*microarray* maupun NGS). Analisis *in silico* dilakukan menggunakan *software* yang sesuai yaitu TargetScan, Diana-miRPath dan R2 Genomic Analysis.

Dari hasil pemetaan profil miRNA, terdapat 66 miRNA yang secara signifikan (*P value<0,05)* mengalami perubahan ekspresi pada kanker payudara luminal A dibanding FAM. Dipilih top 10 miRNA yang level ekspresinya lebih tinggi dan top 6 miRNA yang level ekspresinya lebih rendah untuk dianalisis lebih lanjut mengenai gen target dan perannya pada jalur persinyalan *Warburg effect*. Hasil analisis menggunakan TargetScan didapatkan bahwa miR-218-5p memiliki gen target terbanyak terkait *Warburg effect*. Adapun miR-7-5p, miR-19a-3p, miR-218-5p, dan miR-589-5p secara *in silico* meregulasi jalur persinyalan PI3K/Akt/mTOR/HIF1A, Glikolisis-Siklus Asam sitrat dan MAPK-cMyc yang terkait dengan *Warburg effect*. Hasil analisis Kaplan-Meier berbasis data dari TCGA menyebutkan bahwa miR-660-5p dan miR-223-3p berpengaruh dalam prognosis buruk pasien kanker payudara secara *in silico*.

Kata kunci : Kanker payudara, FAM, miRNA, *Warburg effect*, Nanostring

UNIVERSITAS GADJAH MADA
PROFIL EKSPRESI MIKRO RNA TERKAIT WARBURG EFFECT PADA KANKER PAYUDARA TIPE LUMINAL A DAN
FIBROADENOMA MAMMAE (FAM) DENGAN NANOSTRING
FATHIYA RAHMA ARFIRA, Prof. Dr. Sofia Mubarika, M.Med.Sc, Ph.D.; Afiahayati, M.Cs., Ph.D
Universitas Gadjah Mada, 2018 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent cancer and the higher death rate among women in the world. Breast cancer has several subtypes based on IHC staining, one of them is luminal A with ER/PR+ and HER2-, also has the best prognosis as well. *Fibroadenoma mammae* (FAM) is the commonest benign tumor diagnosed in women. It was found that deregulation of epigenetic expression is happened in both of those tumors, especially deregulation of microRNA (miRNA). Deregulation of miRNA also play an important role in deregulating energy (Warburg effect), one of the hallmarks of cancer. Profiling miRNA expression of those tumors following by bioinformatic analysis related to miRNAs function in Warburg effect could be important to propose candidate of miRNA as a biomarker of prognostic, diagnostic and targeted therapy of breast cancer. *Nanostring nCounter miRNA Assay* is used in this reserach due to its specificity, reprodubility and easy analysis compare to other methods (microarray or NGS). In silico analysis of deregulated miRNA was done by TargetScan, Diana-miRPath and R2 Genomic Analysis.

The results of miRNA profiling was found that 66 miRNAs significantly deregulated in luminal A compare to FAM. We took top 10 miRNAs that have higher expression and 6 miRNAs with lower expression in luminal A compare to FAM for further analysis. Analysis using TargetScan conclude that miR-218-5p has the highest amount of target gene related to Warburg effect compare to other miRNAs. DIANA-miRPath gives miR-7-5p, miR-19a-3p, miR-218-5p, and miR-589-5p that play a regulating role in PI3K/Akt/mTOR/HIF1A, Glycolytic-TCA cycle and MAPK-cMyc signaling pathway related to Warburg effect. Kaplan-Meier analysis based on the TCGA database resulting two miRNAs, miR-660-5p and miR-223-3p, through in silico analysis were significantly impact the poor prognosis of breast cancer patients.

Keywords : Breast cancer, FAM, miRNA, *Warburg effect*, Nanostring