

LAPORAN ANALISIS DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES (DEG)

Studi Kasus: Adenokarsinoma Paru (GSE10072)

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. Salah satu subtipenya yang paling umum adalah adenokarsinoma paru, yang berkembang dari sel epitel kelenjar pada jaringan paru. Perkembangan kanker paru melibatkan perubahan molekuler yang kompleks, termasuk perubahan ekspresi gen yang mengatur proliferasi, apoptosis, metabolisme, dan interaksi sel dengan lingkungan mikro sekitarnya.

Pendekatan transcriptomics berbasis microarray memungkinkan identifikasi gen-gen yang mengalami perubahan ekspresi secara signifikan antara jaringan kanker dan jaringan normal. Dataset **GSE10072** yang tersedia pada **Gene Expression Omnibus (GEO)** menyediakan data ekspresi gen adenokarsinoma paru dan jaringan paru normal menggunakan platform **Affymetrix Human Genome U133A Array**.

Analisis diferensial ekspresi gen (DEG) serta analisis fungsional melalui Gene Ontology (GO) dan KEGG pathway dapat membantu memahami mekanisme molekuler yang mendasari patogenesis kanker paru dan mengidentifikasi kandidat biomarker potensial.

1.2 Tujuan

Tujuan dari analisis ini adalah:

1. Mengidentifikasi gen-gen yang mengalami perbedaan ekspresi signifikan antara jaringan adenokarsinoma paru dan jaringan paru normal.
2. Menganalisis fungsi biologis gen-gen tersebut melalui Gene Ontology (GO).
3. Mengidentifikasi jalur molekuler yang diperkaya menggunakan analisis KEGG pathway.
4. Menginterpretasikan hasil dalam konteks mekanisme molekuler kanker paru serta potensi kandidat biomarker.

II. METODE

2.1 Sumber Data

Data yang digunakan berasal dari dataset **GSE10072** yang diunduh dari GEO. Platform yang digunakan adalah Affymetrix HG-U133A (GPL96).

2.2 Pre-processing dan Anotasi

Data ekspresi diekstraksi menggunakan RStudio. Nilai ekspresi diperiksa distribusinya dan ditransformasi (\log_2) jika diperlukan. Mapping dari Probe ID ke Gene Symbol dilakukan menggunakan database anotasi hgu133a.db.

2.3 Analisis Differentially Expressed Genes (DEG)

Analisis DEG dilakukan menggunakan paket limma dengan pendekatan model linear dan empirical Bayes. Kriteria signifikansi yang digunakan adalah:

- Adjusted p-value (FDR) < 0,01
- $|\log_2 \text{Fold Change}| > 1$

2.4 Analisis Gene Ontology (GO)

Daftar gen DEG signifikan dianalisis lebih lanjut menggunakan **ShinyGO** untuk mengidentifikasi enrichment pada kategori Gene Ontology, yang meliputi:

- Biological Process (BP)
- Cellular Component (CC)
- Molecular Function (MF)

Analisis enrichment dilakukan dengan menghitung over-representation gen terhadap latar belakang genom manusia. Signifikansi ditentukan berdasarkan nilai FDR yang dihasilkan oleh ShinyGO.

2.6 Analisis KEGG Pathway

Selain GO, dilakukan analisis jalur molekuler menggunakan database **KEGG** melalui ShinyGO.

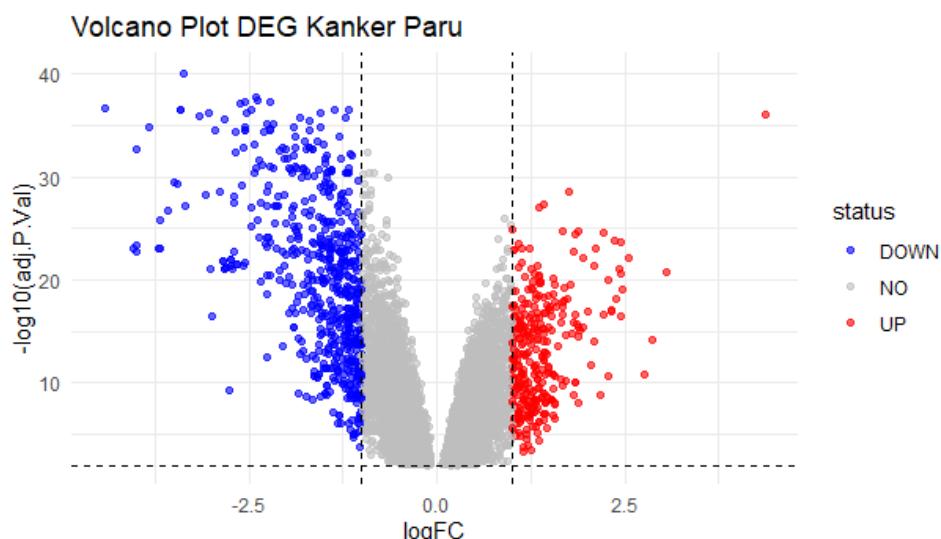
Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi jalur biologis yang diperkaya secara signifikan oleh gen-gen DEG, serta memetakan gen-gen tersebut ke dalam diagram jalur untuk melihat keterlibatan fungsionalnya dalam mekanisme molekuler kanker paru.

Signifikansi pathway ditentukan berdasarkan nilai FDR yang dihasilkan oleh analisis enrichment.

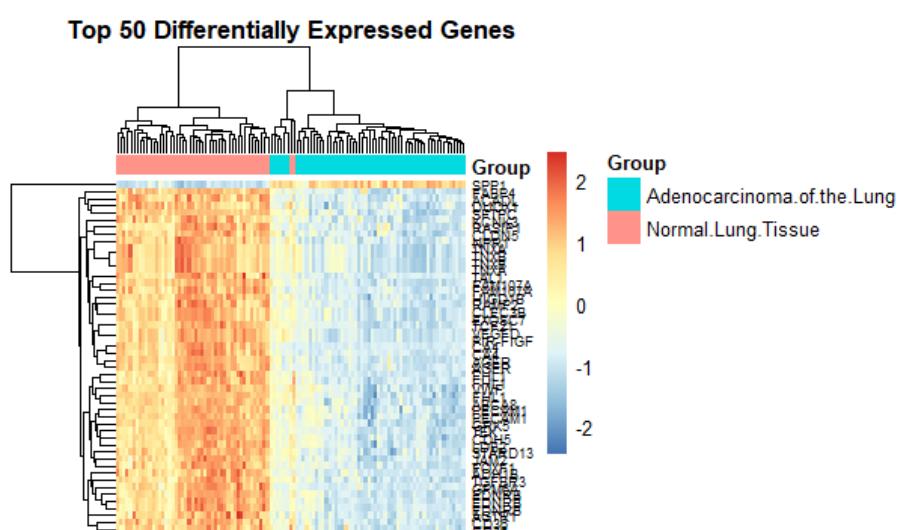
2.4 Visualisasi Data

Visualisasi dilakukan dalam bentuk:

Gambar 1. Volcano Plot DEG



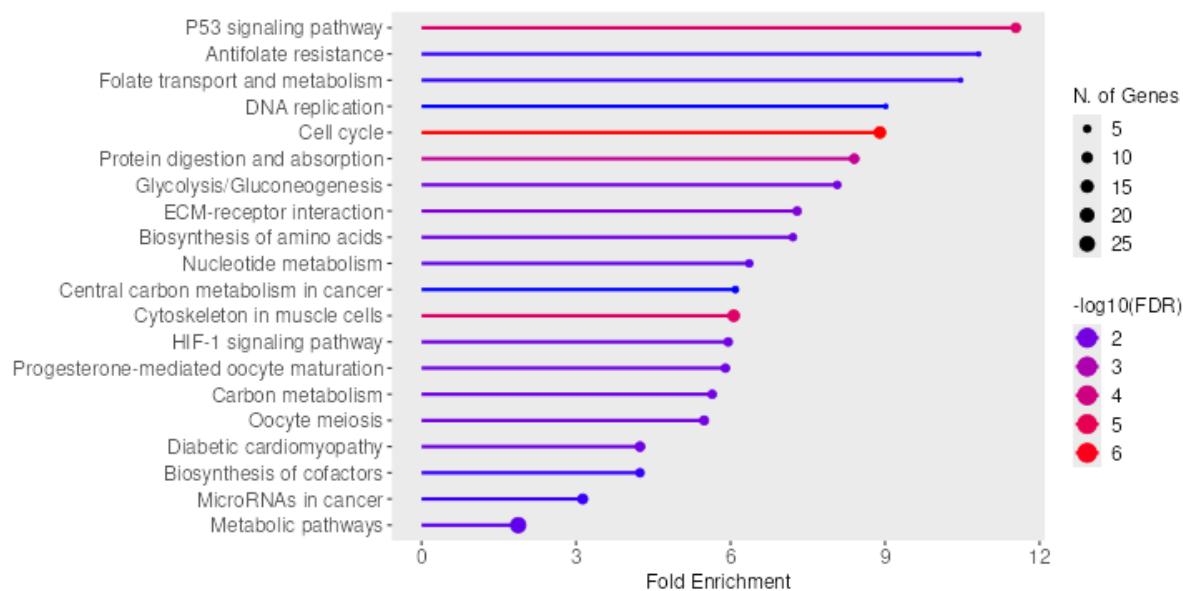
Gambar 2. Heatmap 50 Gen Teratas



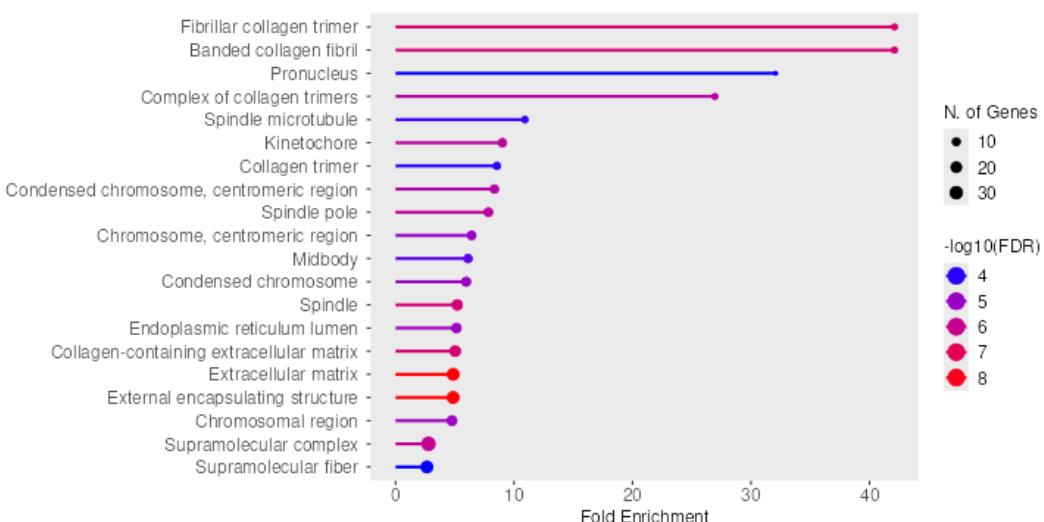
2.5 Analisis Fungsional (GO dan KEGG)

Daftar gen signifikan dianalisis menggunakan ShinyGO untuk mengidentifikasi enrichment pada kategori Gene Ontology (Biological Process, Cellular Component, Molecular Function) dan jalur dari database KEGG.

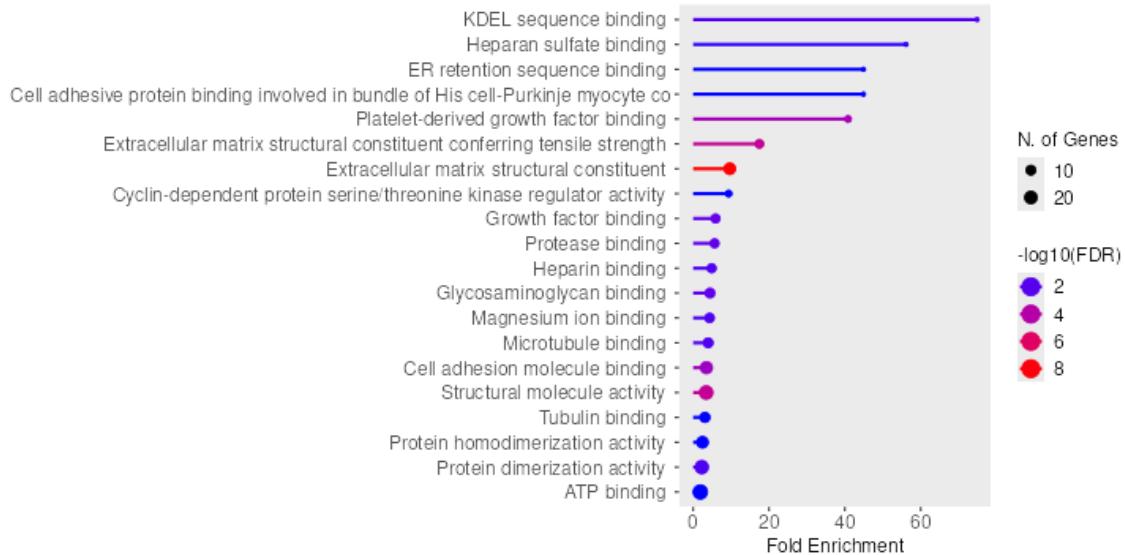
Gambar 3. GO – Biological Proses



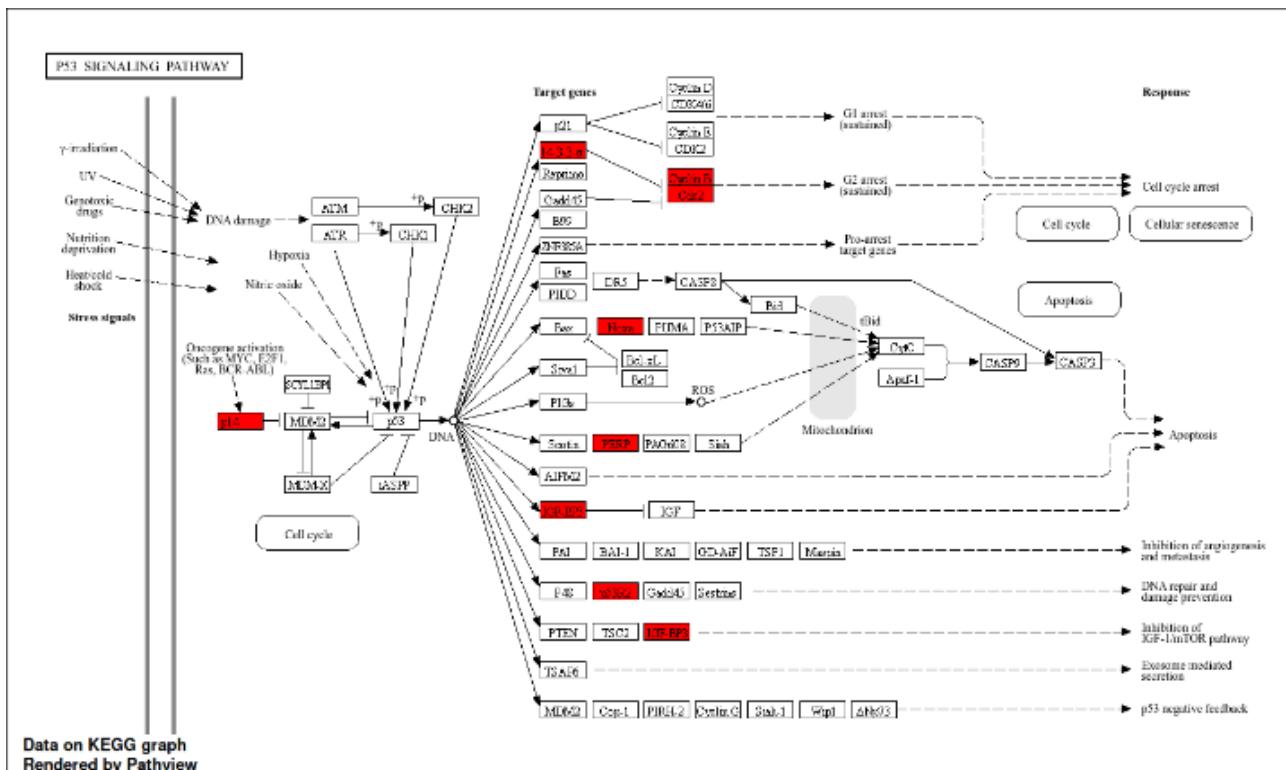
Gambar 4. GO – Cellular Component



Gambar 5. GO – Molecular Function



Gambar 6. KEGG Pathway (p53 signaling pathway)



III. PEMBAHASAN

Analisis diferensial ekspresi gen menunjukkan adanya perubahan transkriptomik yang signifikan antara jaringan adenokarsinoma paru dan jaringan normal. Volcano plot memperlihatkan sejumlah gen yang mengalami upregulation dan downregulation secara signifikan, sementara heatmap menunjukkan pemisahan klaster yang jelas antara kedua kelompok sampel. Hal ini mengindikasikan bahwa transformasi kanker melibatkan perubahan ekspresi gen yang sistematis.

Analisis GO pada kategori Biological Process menunjukkan enrichment pada proses seperti cell cycle, DNA replication, DNA damage response, dan apoptotic process. Temuan ini menunjukkan bahwa deregulasinya kontrol siklus sel dan mekanisme pengawasan genom merupakan karakteristik utama adenokarsinoma paru. Selain itu, enrichment pada glycolysis, central carbon metabolism in cancer, dan HIF-1 signaling pathway mengindikasikan adanya reprogramming metabolik yang mendukung proliferasi sel tumor.

Pada kategori Cellular Component, enrichment pada spindle microtubule, kinetochore, dan condensed chromosome menunjukkan peningkatan aktivitas mitosis. Sementara itu, enrichment pada extracellular matrix dan collagen trimer menunjukkan adanya remodeling matriks ekstraseluler yang berperan dalam invasi dan progresi tumor.

Kategori Molecular Function menunjukkan enrichment pada aktivitas regulator CDK, growth factor binding, serta microtubule binding, yang semakin menegaskan adanya gangguan kontrol checkpoint dan peningkatan proliferasi sel.

Analisis KEGG menunjukkan bahwa gen-gen DEG diperkaya pada p53 signaling pathway. Jalur ini merupakan regulator utama respons terhadap kerusakan DNA, penghentian siklus sel, dan induksi apoptosis. Secara literatur, disfungsi atau mutasi TP53 sering ditemukan pada kanker paru dan berkontribusi terhadap hilangnya kontrol proliferasi dan resistensi terhadap apoptosis. Oleh karena itu, hasil ini konsisten dengan mekanisme molekuler yang telah dilaporkan pada adenokarsinoma paru.

Secara keseluruhan, hasil DEG, GO, dan KEGG saling mendukung dan menunjukkan bahwa adenokarsinoma paru ditandai oleh deregulasi proliferasi, gangguan checkpoint DNA, perubahan metabolisme, serta remodeling mikroenvironment tumor.

IV. KESIMPULAN

Analisis dataset GSE10072 berhasil mengidentifikasi gen-gen yang berbeda signifikan antara jaringan adenokarsinoma paru dan jaringan normal dengan kriteria FDR < 0,01. Gen-gen tersebut terutama terlibat dalam regulasi siklus sel, respons terhadap kerusakan DNA, apoptosis, dan metabolisme sel.

Enrichment pada p53 signaling pathway menunjukkan bahwa gangguan jalur pengendali utama proliferasi dan kematian sel merupakan mekanisme sentral dalam patogenesis adenokarsinoma paru. Gen-gen yang teridentifikasi dalam analisis ini berpotensi menjadi kandidat biomarker molekuler serta target penelitian lanjutan dalam pengembangan terapi kanker paru.