

Identifikasi Differentially Expressed Genes (DEG) pada Margin Tumor Payudara: Studi Perbandingan Jaringan Kanker dan Stroma Peri-tumoral

A. Pendahuluan

Kanker payudara adalah penyakit yang memiliki pemicu kompleks, meliputi gaya hidup, diet, dan hormon. Selama ini, sebagian besar studi kanker payudara hanya fokus pada sel tumor itu sendiri atau stroma di dalam massa tumor. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi heterogenitas jaringan peri-tumoral guna mendukung pengembangan strategi terapi dan prediksi prognosis yang lebih akurat. Penelitian dilakukan dengan mengambil 144 profil transkriptomik meliputi 47 sampel tumor dari sisi tengah, atas, bawah, dan sebagainya. 82 sampel stroma peri-tumoral yang diambil dari tiga zona jarak meliputi 1–3 cm, 3–5 cm, dan 5–7 cm dari tumor. Terakhir, 15 sampel payudara normal sebagai kontrol.

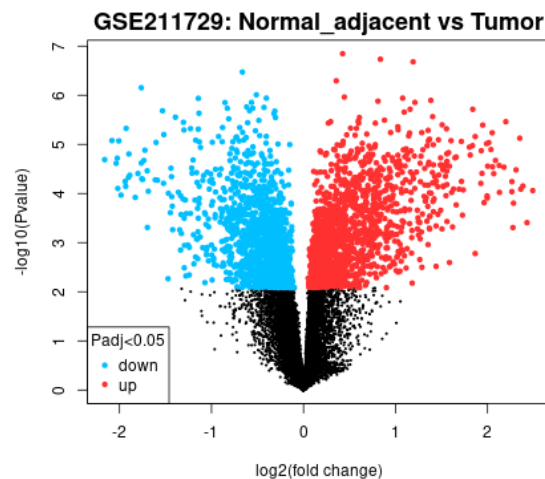
B. Metode

Analisis DEG kali ini hanya berfokus pada sampel tumor dan sampel stroma peri-tumoral untuk menemukan dan menganalisis total gen yang signifikan, serta mengetahui gen yang naik maupun turun saat terjadi implikasi.

Dataset yang digunakan memiliki kode GSE211729 dengan judul "*Adipose-enriched peri-tumoral stroma, in contrast to myofibroblast-enriched stroma, prognosticates poorer survival in breast cancers.*" Terdapat 2 grup yang digunakan untuk disortir dari tiga, yaitu grup "Breast Tumor" dan grup "Tumor adjacent normal tissue". Pemilihan kedua grup bertujuan untuk mengevaluasi apakah perubahan gen stroma merupakan respons intrinsik tumor atau akibat interaksi tumor dengan jaringan sehat di sekitarnya. Peneliti menggunakan mesin statistik **limma**, dengan LogFC menunjukkan seberapa besar perbedaan ekspresi gen dan Adjusted P-Value untuk memastikan perbedaan tersebut secara statistik benar dan nyata.

Analisis dilakukan dengan menyaring 17.507 gen yang terdeteksi pada platform microarray. Menggunakan kriteria seleksi $|\log_2FC| > 1$ (perubahan ekspresi minimal 2 kali lipat) dan $\text{adj.P.Val} < 0,05$ (tingkat kepercayaan statistik $> 95\%$). Dataset GSE211729 menggunakan desain multi-region, di mana satu sampel per pasien diteliti per bagian sehingga menimbulkan risiko replikasi semu karena sampel dari pasien yang sama memiliki korelasi biologis. Analisis ini tetap valid untuk eksplorasi awal, namun untuk akurasi yang lebih tinggi diperlukan pemodelan statistik yang lebih kompleks seperti blocking pasien di R-limma untuk mengoreksi korelasi intra-pasien tersebut.

C. Hasil dan Interpretasi

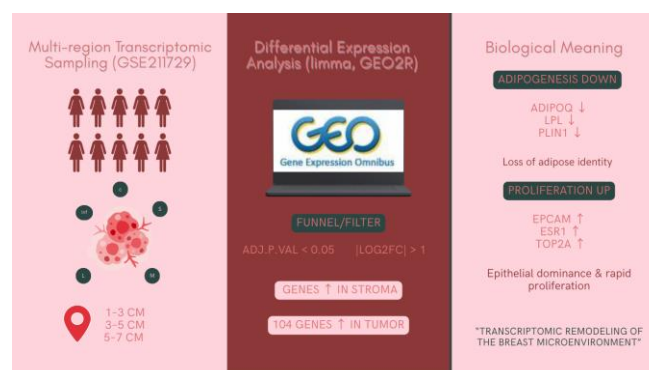


Setelah pengelompokan dan analisis data yang dilakukan berulang sebanyak tiga kali, terlihat bahwa perubahan gen yang terjadi bukanlah gen kanker yang menjadi ganas, melainkan hilangnya identitas jaringan normal.

Dari 17.507 gen yang diamati, ditemukan 302 gen yang berubah secara signifikan. Pada set data gen yang ada di jaringan sekitar tumor, 198 gen menjadi lebih aktif. Sedangkan pada data gen di tumor menunjukkan 104 gen lebih aktif. Di jaringan sekitar, gen-gen yang mengatur lemak seperti ADIPOQ, LPL, dan PLIN1 masih bekerja sangat aktif. Namun, dalam tumor, jaringan lemak ini ditekan dan digantikan oleh sel kanker padat sehingga menyebabkan jaringan lemak rusak di area tumor.

Selain hilangnya fungsi lemak, hasil analisis juga menunjukkan munculnya tanda-tanda tumor yang agresif. Di sisi tumor, gen seperti EPCAM yang menyatukan sel-sel epitel, serta gen fungsi sekretori yaitu PRLR, AGR3, dan PRSS8, mengonfirmasi bahwa jaringan tersebut telah didominasi oleh sel epitel tumor. Kehadiran gen ESR1 dan PGR sebagai reseptor estrogen dan progesteron mempertegas bahwa kanker ini bersifat bergantung pada hormon (*hormone-associated*), sementara gen TOP2A yang berhubungan dengan pembelahan sel menjadi bukti nyata adanya pembelahan sel yang sangat cepat.

D. Kesimpulan



Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa perbedaan utama antara tumor dan jaringan sekitar bukan hanya soal gen kankernya saja, melainkan perubahan total komposisi lingkungan dari jaringan lemak menjadi massa tumor yang padat dan aktif.

Penelitian ini berhasil menyaring 302 gen kunci yang membedakan tumor payudara dari jaringan sekitarnya. Temuan terpentingnya adalah adanya "perombakan total" pada jaringan, di mana fungsi lemak normal menghilang dan digantikan oleh sel kanker yang rakus hormon serta membelah dengan sangat cepat. Melalui bantuan bioinformatika, data raksasa ini dapat diolah secara efisien untuk menemukan target pengobatan baru. Ke depannya, penanganan kanker diharapkan tidak lagi hanya melihat ukuran fisik tumor, tetapi juga mempertimbangkan kondisi genetik jaringan di sekitarnya (stroma) untuk menentukan terapi yang lebih personal bagi pasien.