

Pendahuluan

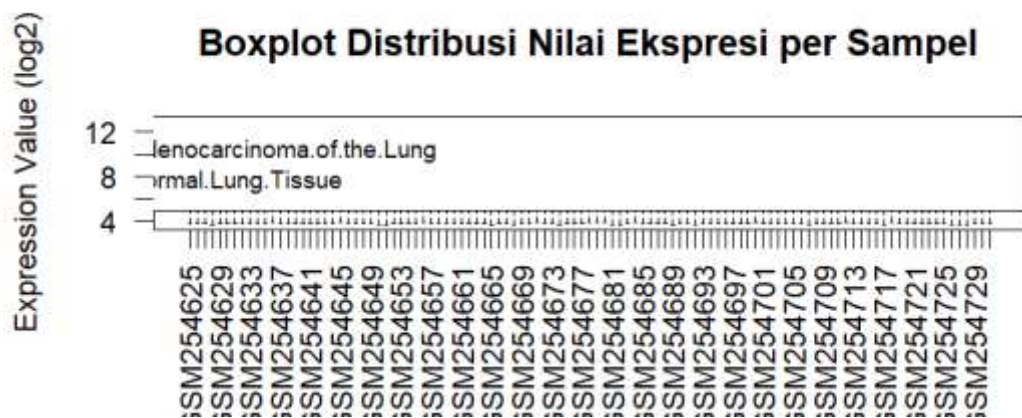
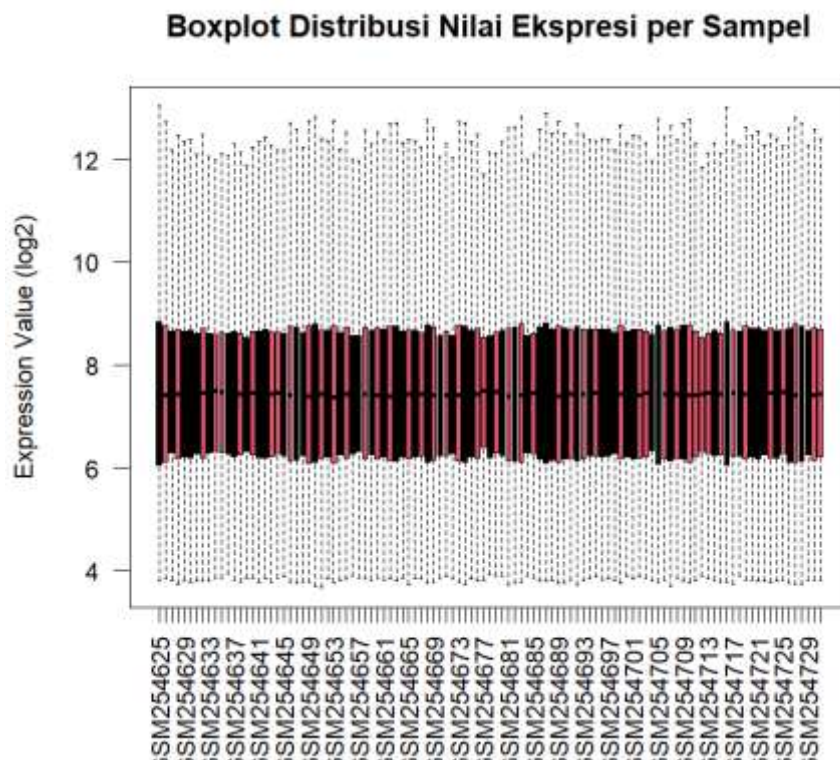
Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi akibat kanker di dunia, terutama pada tipe adenokarsinoma paru. Perubahan ekspresi gen berperan penting dalam proses transformasi sel normal menjadi sel kanker melalui mekanisme proliferasi, gangguan apoptosis, dan disregulasi siklus sel. Analisis Differentially Expressed Genes (DEGs) memungkinkan identifikasi gen yang mengalami perubahan signifikan antara jaringan tumor dan jaringan normal. Oleh karena itu, analisis dataset GSE10072 dilakukan untuk memahami perubahan molekuler yang mendasari perkembangan kanker paru.

Metode

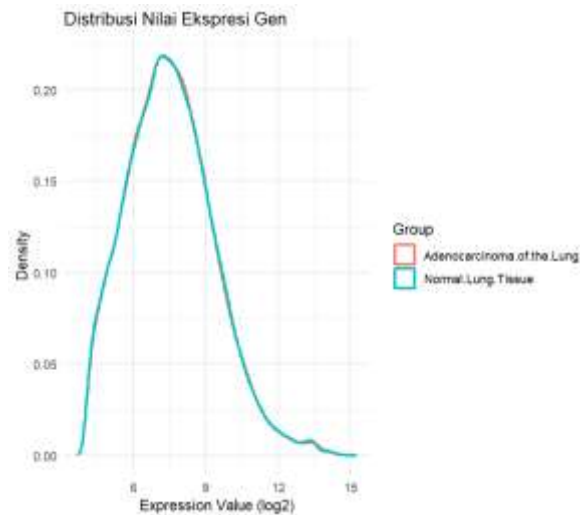
Dataset GSE10072 diperoleh dari basis data Gene Expression Omnibus dan terdiri dari sampel jaringan tumor paru serta jaringan paru normal sebagai kontrol. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak R dengan pendekatan differential expression berbasis model linear (limma) untuk data microarray. Kriteria gen yang dinyatakan signifikan adalah $\text{adj.P.Val} < 0,05$ dan $|\log_2 \text{Fold Change}| > 1$ untuk menentukan gen yang mengalami upregulation maupun downregulation. Gen signifikan selanjutnya dianalisis menggunakan pendekatan enrichment Gene Ontology (GO) dan KEGG pathway untuk mengidentifikasi proses biologis serta jalur molekuler yang terlibat.

Hasil dan Interpretasi

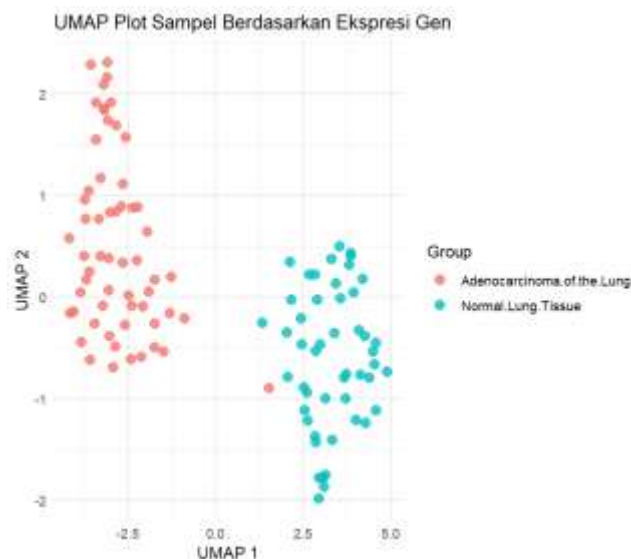
Analisis differential expression menunjukkan sejumlah gen mengalami upregulation dan downregulation secara signifikan pada jaringan tumor dibandingkan jaringan normal, yang divisualisasikan melalui volcano plot. Gen yang mengalami upregulation umumnya berhubungan dengan regulasi siklus sel, pembelahan mitosis, dan replikasi DNA, sedangkan gen yang mengalami downregulation berkaitan dengan fungsi fisiologis normal jaringan paru. Visualisasi heatmap terhadap 50 DEGs teratas menunjukkan pola clustering yang jelas antara kelompok tumor dan normal, menandakan adanya perbedaan ekspresi yang konsisten. Hasil enrichment GO dan KEGG menunjukkan keterlibatan jalur seperti cell cycle, p53 signaling pathway, dan pathways in cancer, yang mengindikasikan aktivasi mekanisme proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker.



Distribusi nilai ekspresi gen dalam skala log2 menunjukkan pola yang konsisten antar seluruh sampel, baik kelompok tumor maupun jaringan normal. Median dan rentang interkuartil yang relatif seragam mengindikasikan bahwa proses normalisasi berhasil mengurangi variasi teknis antar array. Tidak ditemukan pergeseran distribusi global yang signifikan yang dapat mengindikasikan batch effect atau kesalahan preprocessing. Dengan demikian, data memenuhi asumsi dasar untuk dilakukan analisis diferensial menggunakan pendekatan statistik seperti limma.

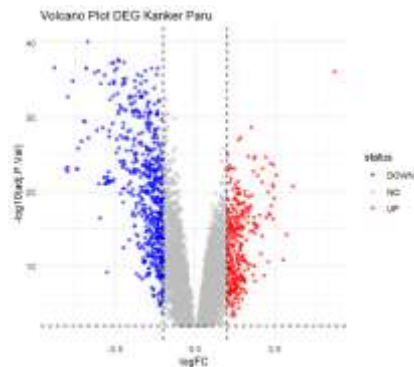


Plot densitas menunjukkan distribusi nilai ekspresi gen pada skala log2 untuk kelompok adenokarsinoma paru dan jaringan paru normal. Kurva kedua kelompok tampak saling tumpang tindih dan memiliki bentuk distribusi yang hampir identik, menandakan tidak adanya perbedaan distribusi global ekspresi gen secara keseluruhan. Puncak distribusi berada pada rentang nilai ekspresi menengah, yang mengindikasikan sebagian besar gen memiliki tingkat ekspresi moderat pada kedua kelompok. Kesamaan pola distribusi ini menunjukkan bahwa variasi yang akan terdeteksi pada analisis differential expression kemungkinan mencerminkan perubahan biologis spesifik gen, bukan perbedaan sistemik atau bias teknis antar sampel.

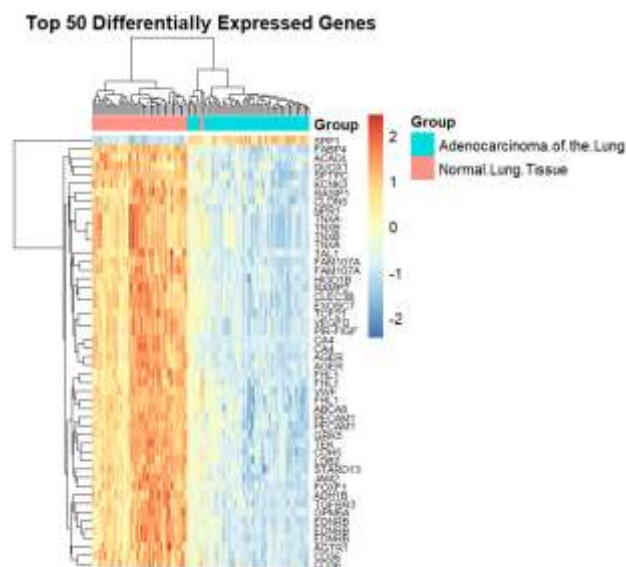


Visualisasi UMAP menunjukkan pemisahan yang jelas antara sampel adenokarsinoma paru dan jaringan paru normal berdasarkan pola ekspresi gen global. Sampel tumor membentuk kluster tersendiri yang terpisah dari kelompok jaringan normal, menandakan adanya perbedaan

ekspresi gen yang sistematis antara kedua kondisi. Jarak antar kluster yang cukup jauh mengindikasikan bahwa variasi biologis antar kelompok lebih dominan dibandingkan variasi intra-kelompok. Hasil ini memperkuat bahwa perubahan transkriptom pada kanker paru bersifat konsisten dan signifikan, sehingga analisis differential expression selanjutnya relevan untuk mengidentifikasi gen-gen kunci yang terlibat.

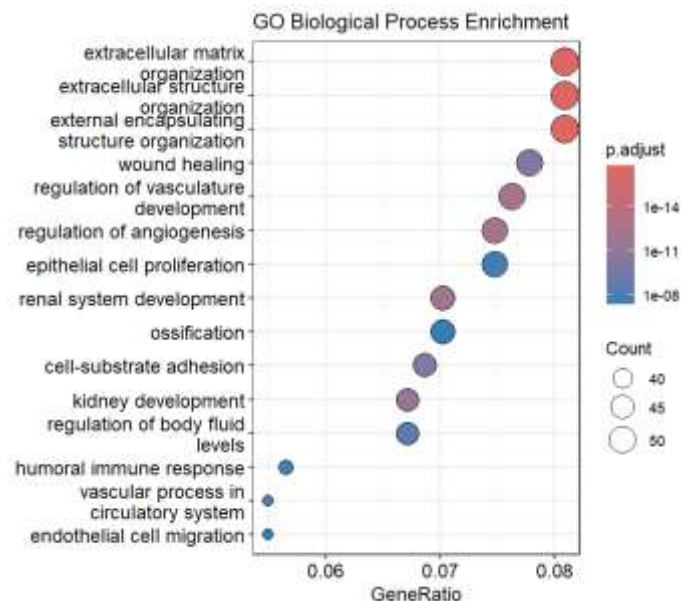


Analisis volcano plot mengidentifikasi sejumlah gen dengan perubahan ekspresi yang signifikan secara statistik dan biologis antara kelompok tumor dan normal. Distribusi gen yang cukup simetris pada sisi kiri dan kanan menunjukkan adanya mekanisme aktivasi dan penekanan ekspresi gen secara bersamaan pada kanker paru. Gen dengan nilai $-\log_{10} \text{adj.P.Val}$ yang tinggi menunjukkan tingkat signifikansi yang sangat kuat, sehingga berpotensi menjadi kandidat biomarker atau target terapi. Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan adanya reprogramming transkriptom yang substansial pada adenokarsinoma paru.

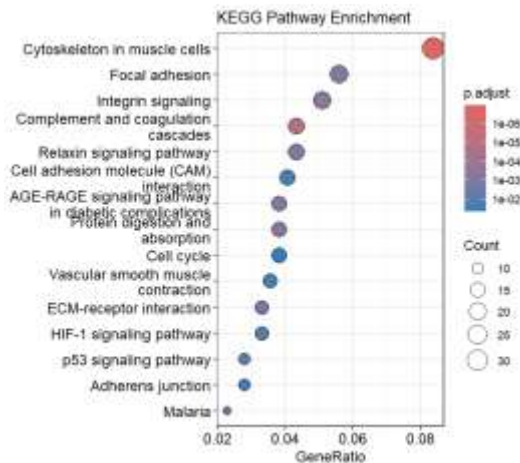


Heatmap 50 gen dengan nilai diferensial tertinggi menunjukkan pola ekspresi yang jelas membedakan kelompok adenokarsinoma paru dan jaringan paru normal. Sampel tumor dan

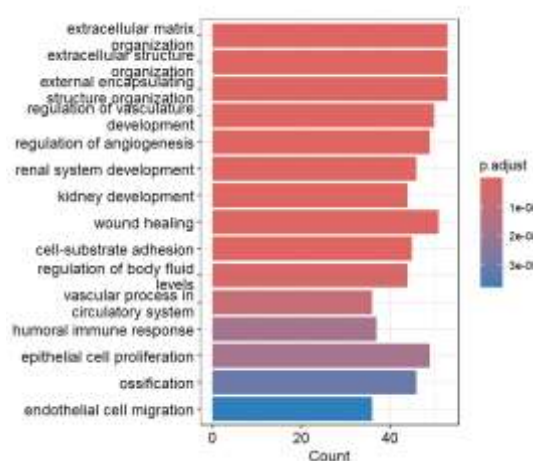
normal membentuk dua klaster utama yang terpisah berdasarkan analisis hierarchical clustering, menandakan konsistensi perubahan ekspresi gen antar kelompok. Gen-gen yang mengalami upregulation pada tumor tampak dominan dengan intensitas warna merah pada kelompok adenokarsinoma, sedangkan gen yang mengalami downregulation menunjukkan intensitas lebih tinggi pada jaringan normal. Pola ini menunjukkan bahwa 50 DEGs teratas memiliki kemampuan diskriminatif yang kuat dan berpotensi menjadi kandidat biomarker molekuler untuk membedakan jaringan tumor dan normal.



Hasil analisis GO Biological Process menunjukkan bahwa gen-gen diferensial pada dataset GSE10072 secara signifikan diperkaya pada proses yang berkaitan dengan extracellular matrix organization dan extracellular structure organization, yang mengindikasikan adanya perubahan besar pada dinamika matriks ekstraseluler dalam kanker paru. Selain itu, proses seperti regulation of angiogenesis, regulation of vasculature development, dan epithelial cell proliferation juga muncul signifikan, mencerminkan peningkatan proliferasi sel serta pembentukan pembuluh darah baru yang merupakan ciri khas progresi tumor. Pengayaan pada cell-substrate adhesion dan endothelial cell migration menunjukkan keterlibatan mekanisme adhesi dan migrasi sel yang berperan dalam invasi serta potensi metastasis. Secara keseluruhan, pola enrichment ini menegaskan bahwa perubahan ekspresi gen pada kanker paru adenokarsinoma sangat terkait dengan remodeling jaringan, angiogenesis, dan peningkatan kapasitas proliferasi sel tumor.



Hasil KEGG pathway enrichment menunjukkan bahwa gen-gen diferensial pada GSE10072 secara signifikan terlibat dalam jalur yang berkaitan dengan adhesi dan interaksi sel seperti **Focal adhesion**, **ECM-receptor interaction**, dan **Cell adhesion molecules (CAMs)**, yang berperan penting dalam proses invasi dan metastasis tumor. Selain itu, munculnya jalur **Cell cycle** dan **p53 signaling pathway** mengindikasikan adanya disregulasi kontrol proliferasi dan mekanisme apoptosis yang merupakan karakteristik utama kanker. Aktivasi **HIF-1 signaling pathway** juga menunjukkan adaptasi sel tumor terhadap kondisi hipoksia di lingkungan mikro tumor. Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan bahwa kanker paru adenokarsinoma melibatkan perubahan kompleks pada regulasi siklus sel, adhesi sel, serta respons terhadap stres mikroenvironment tumor.



Barplot GO Biological Process menunjukkan bahwa jumlah gen terbanyak yang diperkaya terdapat pada proses extracellular matrix organization, extracellular structure organization, dan external encapsulating structure organization, menegaskan adanya remodeling matriks ekstraseluler yang kuat pada kanker paru. Proses lain seperti regulation of vasculature

development, regulation of angiogenesis, dan epithelial cell proliferation juga memiliki jumlah gen tinggi, yang mencerminkan peningkatan pembentukan pembuluh darah serta proliferasi sel tumor. Keterlibatan cell-substrate adhesion dan endothelial cell migration menunjukkan adanya perubahan mekanisme adhesi dan migrasi sel yang mendukung invasi dan metastasis. Secara keseluruhan, distribusi jumlah gen ini memperkuat bahwa perubahan ekspresi gen pada adenokarsinoma paru sangat terkait dengan dinamika mikroenvironment tumor, angiogenesis, dan pertumbuhan sel yang agresif.

Kesimpulan

Analisis dataset GSE10072 berhasil mengidentifikasi gen-gen yang terdiferensiasi secara signifikan antara jaringan tumor paru dan jaringan normal. Gen yang mengalami peningkatan ekspresi terutama terlibat dalam regulasi proliferasi dan pembelahan sel, sedangkan gen dengan penurunan ekspresi berkaitan dengan fungsi normal jaringan. Analisis enrichment mengonfirmasi bahwa jalur molekuler yang dominan berhubungan dengan siklus sel dan mekanisme kanker. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung bahwa perubahan ekspresi gen berperan penting dalam patogenesis kanker paru dan berpotensi menjadi dasar pengembangan biomarker maupun terapi target