

Exploring Core Genes by Comparative Transcriptomics Analysis for Early Diagnosis, Prognosis, and Therapies of Colorectal Cancer

Pendahuluan

Kanker kolorektal (colorectal cancer/CRC) merupakan salah satu jenis kanker dengan prevalensi dan tingkat mortalitas tinggi secara global. Rendahnya tingkat kelangsungan hidup pasien CRC terutama disebabkan oleh keterlambatan diagnosis serta keterbatasan biomarker molekuler yang sensitif dan spesifik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen-gen yang diekspresikan secara berbeda (core-DEGs) yang terlibat dalam patogenesis CRC, serta menyoroti perannya dalam mendukung pengembangan prognosis dini, diagnosis, dan terapi CRC.

Isi (Metode, Hasil & Pembahasan)

Penelitian ini menggunakan tiga dataset ekspresi gen CRC berbasis microarray, yaitu GSE106582, GSE110223, dan GSE74602, yang diperoleh dari database NCBI-GEO. Identifikasi gen yang diekspresikan secara berbeda (DEGs) dilakukan menggunakan metode LIMMA dengan kriteria *adjusted p-value* < 0,05 dan $|\log_2 \text{fold change}| > 1$. Gen yang konsisten pada ketiga dataset ditetapkan sebagai common differentially expressed genes (cDEGs). Analisis protein–protein interaction (PPI) dilakukan menggunakan STRING dan Cytoscape untuk mengidentifikasi gen inti. Selanjutnya dilakukan analisis ekspresi gen berdasarkan stadium kanker, analisis survival pasien, analisis Gene Ontology (GO) dan KEGG pathway, analisis regulator transkripsi (TF dan miRNA), serta *drug repurposing* menggunakan molecular docking dan molecular dynamics (MD) simulation.

Berdasarkan ketiga dataset microarray CRC dari NCBI-GEO, sebanyak 252 cDEGs konsisten muncul pada seluruh dataset. Konsistensi ini menunjukkan bahwa gen-gen tersebut memiliki peran penting dalam patogenesis CRC dan tidak bergantung pada variasi dataset. Selanjutnya, analisis *protein–protein interaction* (PPI) mengidentifikasi 10 core genes utama, yaitu *AURKA*, *TOP2A*, *CDK1*, *PTTG1*, *CDKN3*, *CDC20*, *MAD2L1*, *CKS2*, *MELK*, dan *TPX2*. Seluruh gen ini menunjukkan tingkat konektivitas tinggi dalam jaringan PPI, menandakan peran sentral dalam regulasi biologis CRC.

Analisis ekspresi gen menunjukkan bahwa seluruh CGs mengalami overekspresi signifikan pada jaringan CRC dibandingkan jaringan normal, bahkan sejak stadium awal. Hal ini menunjukkan potensi CGs sebagai biomarker untuk deteksi dini CRC. Lebih lanjut, analisis survival menggunakan kurva Kaplan–Meier memperlihatkan bahwa tingkat ekspresi yang

tinggi dari CGs berkorelasi dengan penurunan overall survival pasien, sehingga gen-gen tersebut memiliki nilai prognostik yang kuat.

Analisis fungsional melalui Gene Ontology (GO) dan KEGG pathway menunjukkan bahwa CGs terutama terlibat dalam regulasi siklus sel, mitosis, checkpoint pembelahan sel, dan stabilitas kromosom. Disregulasi jalur-jalur ini diketahui sebagai mekanisme utama yang mendorong proliferasi sel kanker dan progresi CRC. Temuan ini memperkuat relevansi biologis core genes dalam perkembangan kanker kolorektal.

Untuk mengeksplorasi potensi terapeutik, dilakukan pendekatan *drug repurposing* menggunakan molecular docking. Hasil docking mengidentifikasi tujuh kandidat senyawa dengan afinitas ikatan tinggi terhadap protein target. Empat kompleks terbaik, yaitu TPX2 vs. Manzamine A, CDC20 vs. Cardidigin, MELK vs. Staurosporine, dan CDK1 vs. Riccardin D, menunjukkan stabilitas struktural yang baik selama simulasi molecular dynamics (MD). Stabilitas ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi menghambat aktivitas core genes dan layak dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat terapi CRC.

Penutup

Penelitian ini berhasil mengidentifikasi sepuluh core genes yang berperan penting dalam patogenesis kanker kolorektal dan berpotensi digunakan sebagai biomarker diagnosis dini dan prognosis. Selain itu, kandidat obat hasil *drug repurposing* menunjukkan interaksi molekuler yang stabil secara *in silico*, sehingga membuka peluang pengembangan terapi CRC berbasis target molekuler.

Daftar Pustaka

Islam, M. A., Hossen, M. B., Horaira, M. A., Hossen, M. A., Kibria, M. K., Reza, M. S., Tuly, K. F., Faruqe, M. O., Kabir, F., Mahumud, R. A., Mollah, M. N. H. (2023). Exploring core genes by comparative transcriptomics analysis for early diagnosis, prognosis, and therapies of colorectal cancer. *Cancers*, 15(5), 1369. <https://doi.org/10.3390/cancers15051369>

Exploring Core Genes by Comparative Transcriptomics Analysis for Early Diagnosis, Prognosis, and Therapies of Colorectal Cancer

