

TINJAUAN PUSTAKA

Peranan *microRNA* dalam diagnosis dan tata laksana kanker payudara

Wirisma Arif Harahap

Bagian Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas/RSUP dr. M. Djamil Padang

Korespondensi: Wirisma Arif Harahap; email: wirisma@med.unand.ac.id

Abstrak

Epigenetik adalah suatu perubahan ekspresi gen yang dapat diturunkan namun tidak terdapat perubahan *sekuen* DNA pada gen tersebut. Saat ini diperlukan adanya identifikasi proses *epigenetik* peranan *microRNA* dalam diagnosis dan tatalaksana kanker payudara. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran *microRNA* (*miRNA*) dalam diagnosis dan tatalaksana kanker payudara. **Metode:** Penelitian ini merupakan *literature review* terhadap artikel penelitian yang terpublikasi secara internasional pada *database* Pubmed/Medline dan Proquest dari tahun 1998-2019. Studi literatur ini disusun berdasarkan panduan Walker dan Avant. **Hasil:** Peranan *miRNA* yang dapat menginduksi dan dapat juga mencegah kanker serta peranannya dalam tingkat agresivitas kanker menjadikan mikro molekul dapat dijadikan biomarker untuk deteksi dini dan penilaian agresivitas kanker payudara (KPD). Lepasnya *miRNA* dari tumor ke dalam sirkulasi darah dapat dijadikan indikator biomarker baik sebagai diagnostik, prognostik, dan prediktif. level ekspresi *miRNA* juga dapat dijadikan monitor terhadap status tumor, sehingga menjadi catatan penting bahwa pengangkatan primer tumor akan mengurangi jumlah *miRNA* yang bersirkulasi di dalam darah. **Simpulan:** *miRNA* dapat digunakan baik sebagai biomarker pada KPD dan juga sebagai bagian dari terapi KPD.

Kata kunci: *microRNA*; diagnosis; tata laksana; kanker payudara

Abstract

Epigenetics is a change in gene expression that can be derived but there is no change in the DNA sequence in that gene. At present it is necessary to identify the epigenetic role process of microRNA in the diagnosis and management of breast cancer. Objective: This study aims to identify the role of microRNA in the diagnosis and management of breast cancer. Method: This research conducted a literature review of research articles published in the Pubmed/Medline and Proquest databases from 1998-2019. This literature study was prepared based on Walker and Avant's guide. Results: The role of miRNA that can induce and can also prevent cancer and its role in the level of cancer aggressiveness makes micro molecules can be used as biomarkers for early detection and assessment of breast cancer aggressiveness. The release of miRNA from the tumor into the blood circulation can be used as an indicator of biomarkers both as a diagnostic, prognostic and predictive. miRNA expression levels can also be monitored for tumor status, so it is important to note that primary removal of the tumor will reduce the amount of miRNA circulating in the blood. Conclusion: miRNA can be used both as a biomarker of breast cancer and also as part of breast cancer therapy.

Keywords: *microRNA*; diagnosis; management; breast cancer

PENDAHULUAN

Perubahan sel normal secara onkogenesis dalam menjadi kanker payudara (KPD) dapat disebabkan oleh tiga faktor yaitu: perubahan genetik, perubahan hormonal, dan perubahan lingkungan. Onkogenesis KPD terjadi dengan mulai terganggunya kestabilan gen baik akibat faktor eksogen maupun faktor endogen yang selanjutnya mempengaruhi keseimbangan 3 jenis gen yaitu onkogen, gen DNA *repair* dan gen tumor supresor. Pada saat ini telah diketahui hampir 64 persen kasus sudah diketahui mutasi gen yang bertanggung jawab dalam timbulnya KPD seperti gen BRCA1 dan 2, ATM, PTEN, CHEK2 dan seterusnya.¹ Namun masih terdapat 36% sisanya masih belum diketahui adanya mutasi gen namun kemungkinan diduga faktor *epigenetik* memainkan peranan dalam hal ini.² Proses *epigenetik* adalah suatu sebagai perubahan ekspresi gen yang diturunkan, namun tidak disandi oleh perubahan *sekuens* DNA yang terkait.³ Proses *epigenetik* mencakup *metilasi* DNA dan histon modifikasi dan *microRNA* (*miRNA*). *Epigenetik* adalah suatu perubahan ekspresi gen yang dapat diturunkan namun tidak terdapat perubahan *sekuens* DNA pada gen tersebut. Sampai saat ini sudah diketahui 3 proses *epigenetik* yaitu *metilasi* DNA, modifikasi histon dan *miRNA*.⁴

miRNA adalah bagian dari tipe RNA yang tidak memberikan kode untuk pembentukan protein namun mempunyai peranan penting dalam regulasi ekspresi gen. Pada kanker, *miRNA* mempunyai

peranan untuk mempengaruhi onkogen maupun juga sebagai gen tumor supresor karena sudah dibuktikan bahwa 1 *miRNA* dapat berperan untuk mempengaruhi ekspresi lebih dari 2 gen. *miRNA* ditemukan pada tahun 1993 oleh Rosalind Lee dan Rhonda Feinbaum pada penelitian gen *lin-14* pada cacing *C. Elegans*. *miRNA* adalah *non-coding* molekul kecil RNA (terdiri dari 19-23 nukleotida) yang mengontrol ekspresi gen. Dapat ditemukan pada tanaman, hewan, dan beberapa virus. *miRNA* berpasangan bersama basa yang akan melengkapi *sekuens* di dalam molekul *messenger RNA* (*mRNA*), sebagai hasilnya molekul *mRNA* akan berada pada posisi diam melalui satu atau lebih. Pembelahan jalinan *mRNA* menjadi dua, destabilisasi *mRNA* melalui pemendekan, menurunkan efisiensi translasi *mRNA* oleh ribosom.^{5,6}

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan dengan menggunakan desain *literature review* terhadap artikel penelitian yang terpublikasi secara internasional pada *database* Pubmed/Medline dan Proquest dari tahun 1998-2019. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan pencarian secara *online* dengan menggunakan kata kunci: "breast cancer AND management AND diagnosis AND role AND microRNA OR miRNA". Studi literatur ini disusun berdasarkan panduan Walker dan Avant yang terdiri dari pengkajian yaitu: a) pemahaman konsep; (b) identifikasi peran atau tujuan; (c) mengidentifikasi semua

konsep dan kaitannya dengan peran atau tujuan.⁷

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peranan dan Fungsi miRNA

Pada saat ini telah ditemukan 18.226 *miRNA* dari 50 organisme yang terdaftar pada *database* RNA (<http://www.mirbase.org/>). Pada manusia sudah dikenal lebih dari 1000 *miRNA*. Peranan utama dari *miRNA* adalah sebagai regulator pada tahap pasca-transkripsi dari ekspresi gen yang mengatur hampir 60 % dari semua kode protein pada mamalia. Karena fungsinya sebagai regulator maka *miRNA* berperan dalam regulasi hampir di semua proses seluler seperti perkembangan, diferensiasi, proliferasi dan apoptosis.⁸ Fungsi *miRNA* dalam regulator ekspresi gen dijalankan melalui proses degradasi *mRNA* yang selanjutnya

akan menghambat translasi dan modulasi proses selular.

Hampir 30 persen dari gen *miRNA* terletak di *intron* gen penyandi protein yang ditemukan pada untai sense yang menunjukkan adanya tautan *miRNA* dan *mRNA*.⁹ *miRNA* manusia berada dalam semua kromosom kecuali pada kromosom Y dan terletak pada area tertentu atau tidak acak. Walaupun *miRNA* terletak pada *intron* ataupun *exon* dari gen protein-coding, namun sebagian besar dari *miRNA* tersebut ditemukan pada daerah *intron* di non coding.^{8,9} Dilihat dari posisi *miRNA* dalam kromosom, ternyata lebih dari setengah gen *miRNA* terdapat pada bagian kromosom yang sangat rentan terhadap duplikasi, delesi, dan mutasi sel pada proses perkembangan kanker. Area ini dapat memberikan pengaruh terhadap ekspresi *miRNA*.

Tabel 1. Kelebihan dan Kekurangan Metode Pemeriksaan *miRNA*¹²

Method	Advantages	Disadvantages
Quantitative real-time PCR	Highly sensitive	Mostly used to quantify the level of a defined set of miRNAs
Microarray	Requires small amounts of input RNA Can simultaneously measure large numbers of circulating miRNAs	Low dynamic range Unable to detect novel unannotated miRNAs
Next-generation sequencing	Can detect both annotated and unannotated miRNAs	Requires large amounts of starting material Generates copious amounts of data requiring complex bioinformatics data analysis
NanoString nCounter	Can quantify the exact copy number of miRNA species in biological samples	Currently limited to detecting up to 800 miRNAs per sample

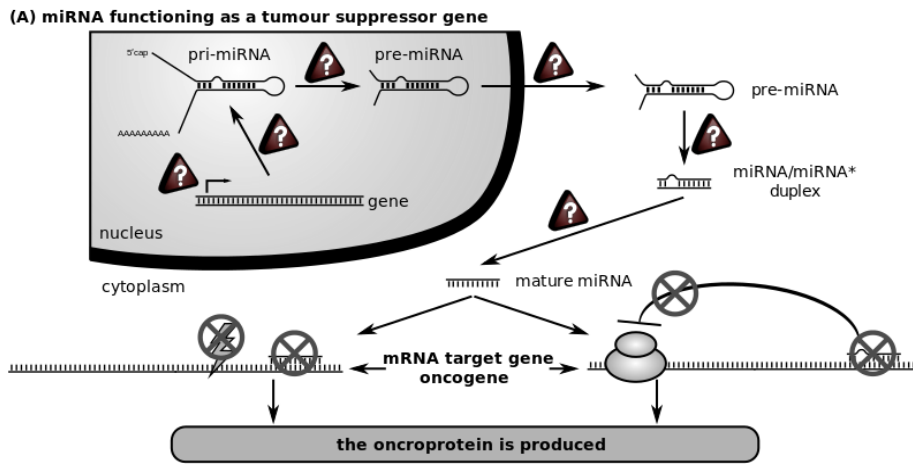
Penelitian bioinformatika melalui *in-silico* dan *microarray* mengungkapkan bahwa satu *miRNA* dapat bekerja pada lebih dari dua gen target yang berfungsi baik sebagai faktor transkripsi, reseptor, faktor yang disekresikan maupun transporter.¹⁰ *MicroRNAs* berpartisipasi pada tahap awal pasca-transkripsi ekspresi gen.

Berdasarkan mekanisme kerjanya pada gen target, maka *microRNA* mempunyai dua fungsi yaitu sebagai *miRNA onkogenik (oncomiR)* yang bekerja menghambat gen tumor supresor dan sebagai *miRNA tumor suppressor (Tumor suppressor miR)* yang berperan menghambat ekspresi gen oncogene.¹¹

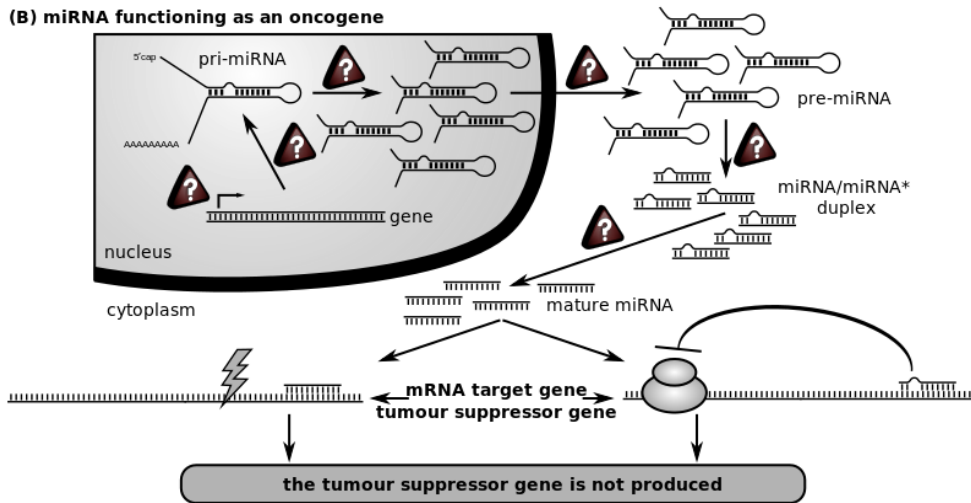
Metode Pemeriksaan miRNA

miRNA yang bersirkulasi di dalam darah dapat diukur secara kuantitatif. Beberapa metode dapat digunakan untuk mengukur miRNA yang bersirkulasi di dalam darah. Pengukuran tersebut dapat dilakukan

dengan *quantitative real-time PCR*, *microarray*, *Next Generation Sequencing*, dan *nanoString counter*.¹² Masing-masing metode memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing seperti yang diterangkan dalam tabel 1.



Gambar 1. Fungsi miRNA terhadap tumor suppressor gene



Gambar 2. Fungsi miRNA sebagai oncogene

Metode yang paling banyak digunakan adalah *Quantitatif reverse transcriptase real-time PCR* karena metode ini yang paling sensitif dan hanya membutuhkan sedikit sampel RNA. Jumlah dari miRNA yang bersirkulasi di dalam darah sangat

bergantung kepada tipe sampel dan metode ekstraksi RNA. Serum dan plasma adalah sampel yang paling sering digunakan untuk mendeteksi miRNA yang bersirkulasi.

Tabel 2. Klasifikasi *miRNA onkogenik* terkait dengan kanker payudara¹⁴

<i>miRNA (family)</i>	<i>Identified target</i>	<i>Associate event</i>
<i>miR-21</i>	<i>TIMP1, PDCD4, TIMP3, PTEN</i>	<i>Cancer metastasis</i>
<i>miR-155</i>	<i>FOXO3a, SOCS1, Caspase-3, TP53INP1</i>	<i>Cell proliferation and apoptosis</i>
<i>miR-182</i>	<i>RECK, MIM, FOXO1</i>	<i>Cell invasion, colony formation</i>
<i>miR-10b</i>	<i>HOXD10, Tiam1</i>	<i>Cell invasion, migration</i>
<i>miR-27a</i>	<i>HOXO1, ZBTB10</i>	<i>Cell viability, angiogenesis</i>
<i>miR-9</i>	<i>E-Cadherin</i>	<i>Cell motility and invasiveness, angiogenesis</i>
<i>miR-22</i>	<i>TET family</i>	<i>EMT</i>
<i>miR-181a</i>	<i>Bim</i>	<i>EMT, cancer metastasis</i>
<i>miR-373, miR-52c</i>	<i>CD44</i>	<i>Cell migration and invasion</i>
<i>miR-375</i>	<i>RASD1</i>	<i>Cell proliferation</i>
<i>miR-221/222</i>	<i>TRPS1, ADIPOR1, p27Kip1</i>	<i>Cancer metastasis, tumor growth, EMT</i>
<i>miR-632</i>	<i>DNAJB6</i>	<i>Cancer metastasis</i>
<i>miR-7, miR-218</i>	<i>HoxB3</i>	<i>Cell cycle, colony formation</i>
<i>miR-37a</i>	<i>WIF1, PTEN, WNT5A</i>	<i>Cancer metastasis</i>

Peranan Micro-RNA pada Karsinogenesis KPD

Penelitian biomolekuler menunjukkan bahwa sebuah *miRNA* dapat mengurangi kestabilan ratusan *mRNA*. Penelitian yang lain juga menunjukkan bahwa satu molekul *miRNA* dapat menekan produktivitas ratusan protein. Penyakit pertama yang diketahui berhubungan dengan deregulasi *miRNA* adalah kronik limfositik leukemia. *miRNA* adalah salah satu faktor molekuler yang berperan pada kanker payudara. *miRNA* dapat berperan sebagai kanker supresor ataupun stimulator. Dengan menghambat *onkogenik* RNA maka *miRNA* diduga dapat berperan penting terhadap terapi kanker payudara. Reduksi pada ekspresi *miRNA* yang spesifik terhadap kanker payudara menunjukkan hasil dimana terjadi hambatan pembelahan sel dan apoptosis pada sel tersebut.^{12,13}

Dari pembahasan di atas dapat dipahami bahwa *miRNA* memiliki peranan penting dalam proses terjadinya KPD. Iorio et al merupakan orang yang pertama kali menggunakan *miRNA microarray* untuk melihat deregulasi *miRNA* pada kanker payudara. Dalam penelitiannya menemukan *down-regulation miR-10b, miR-125b, dan miR-145*, sementara itu up-regulasi pada *miR-21 and miR-155* dan menyimpulkan *miRNA* tersebut masing-masing bekerja sebagai *tumor suppressor genes* atau *oncogenes*.¹³ Hal ini dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.

Gambar 1 menjelaskan bahwa *miRNA* memiliki fungsi sebagai *tumor suppressor gene* yaitu *miRNA* yang sering mengalami amplifikasi atau ekspresi berlebihan di sel tumor dan target gennya. Fungsi *miRNA* lainnya dapat dilihat pada gambar 2. Gambar 2 diketahui bahwa fungsi *miRNA* lainnya adalah sebagai *oncogene* yaitu

miRNA yang dapat memicu perkembangan kanker payudara.

Tabel 3. Klasifikasi miRNA yang berkaitan dengan peranannya sebagai tumor supresor pada kanker payudara¹⁴

<i>miRNA (family)</i>	<i>Identified target</i>	<i>Associated event</i>
<i>Let-7 family</i>	<i>H-ras, HMGA2, PAK1, DIAPH2, RDX, ITGBS</i>	<i>Tumor initiation, cell differentiation and metastasis, cell stemness, maintenance</i>
<i>miR-145</i>	<i>IRS-1, ER-α, RTKN, MUC1, OCT4, N-Ras, VEGF-A</i>	<i>Tumor growth, cell differentiation, invasion and metastasis, angiogenesis</i>
<i>MiR-200 family</i> <i>MiR205</i>	<i>ZEB1, ZEB2, HER3, Sec23a, SIRT1</i> <i>ZEB1, ZEB2, HER3 VEGF-A</i>	<i>EMT, tumor growth and metastasis</i> <i>EMT, cell proliferation and invasion, CSC stemness promotion</i>
<i>MiR-334</i>	<i>SOX4, fenascim C, ER-α, IGF1, RSP1, ID4</i>	<i>Tumor migration and invasion, cell viability and apoptosis</i>
<i>MiR-126</i> <i>miR-30 family</i>	<i>IGFBP2, MERTK, PITPNCI</i> <i>Ubc9, TWF1, Vimentin, Kras, MTDH</i>	<i>Metstasis, angiogenesis</i> <i>CSC self-renewal, cell apoptosis, EMT</i>
<i>miR146a/b</i>	<i>IL-1, RSK, NFRSF-6</i>	<i>Cancer metastasis</i>
<i>miR-17-20 cluster</i>	<i>Cyclin D1</i>	<i>Cell Proliferation</i>
<i>miR-26b</i>	<i>SLC7.A11</i>	<i>Cell apoptosis</i>
<i>miR-290</i>	<i>Ari-4b</i>	<i>Tumor growth, cell apoptosis</i>
<i>miR-27b</i>	<i>Cyp1B1</i>	<i>Tumor Growth</i>
<i>miR-31</i>	<i>Integrin-α5, radixin, RhoA, WAVE3, PRKCE</i>	<i>Cancer metastasis, cell apoptosis</i>
<i>miR-125a/b</i>	<i>HER2, HER3</i>	<i>Cell invasion</i>
<i>miR-203</i>	<i>SNAI2 EMT, cell invasion</i>	<i>SNAI2 EMT, cell invasion</i>
<i>miR-224</i>	<i>CDC42, CXCR4 Cancer metastasis</i>	<i>CDC42, CXCR4 Cancer metastasis</i>
<i>miR-20b</i>	<i>HIF-1, STAT3</i>	<i>Angiogenesis</i>
<i>miR-206</i>	<i>Cyclin D2</i>	<i>Cell proliferation</i>
<i>miR-342</i>	<i>HER2 Cell apoptosis</i>	<i>HER2 Cell apoptosis</i>
<i>miR-519c</i>	<i>HIF1α</i>	<i>Angiogenesis</i>
<i>miR-16</i>	<i>Cyclin E</i>	<i>Tumor growth</i>
<i>miR-497</i>	<i>Cyclin E1</i>	<i>Cell proliferation and invasion</i>
<i>miR-133a</i>	<i>EGFR Cell cycle and proliferation</i>	<i>EGFR Cell cycle and proliferation</i>
<i>miR-26a</i>	<i>MCL-1</i>	<i>Cell proliferation and apoptosis</i>
<i>miR-720</i>	<i>TWIST1 Cell invasion and migration</i>	<i>TWIST1 Cell invasion and migration</i>
<i>miR-7</i>	<i>KLF4 Cancer metastasis</i>	<i>KLF4 Cancer metastasis</i>
<i>miR-98</i>	<i>MMP1, ALK4 Angiogenesis</i>	<i>MMP1, ALK4 Angiogenesis</i>
<i>miR-542-3p</i>	<i>Angiopoietin-2</i>	<i>Angiogenesis</i>
<i>miR-148a/152</i>	<i>IGF- IR, IRS1</i>	<i>Angiogenesis</i>

Klasifikasi miRNA onkogenik terkait dengan kanker payudara seperti dalam tabel 2 di

bawah ini.¹⁴ Sedangkan untuk miRNA yang berkaitan dengan peranannya sebagai

tumor supresor pada kanker payudara dapat dilihat pada tabel 3.¹⁴

Peranan miRNA sebagai biomarker kanker payudara

miRNA sebagai diagnostik

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *miR-206* secara signifikan menurun pada pasien kanker payudara dengan reseptor estrogen alfa yang positif. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa onkogen *mRNA* adalah target dari dua *miRNA* (*miR-125* dan *miR-145*) yang dimana kedua *miRNA* akan mendegradasi *mRNA* onkogen tersebut sehingga proliferasi sel akan terganggu. pada jaringan kanker payudara akan ditemukan penurunan dari kedua *miRNA* tersebut. Penurunan beberapa *miRNA* yang berkaitan dengan kejadian kanker payudara juga dapat ditemukan pada penurunan *miR-210*, *miR-27b*, *Let-2*. Beberapa penelitian juga menunjukkan mutasi dari *miR-196a2* dan *miR-499* juga berhubungan dengan meningkatnya risiko kanker payudara. Berdasarkan hasil dari penelitian juga didapatkan *miRNA* *b27*, *31*, *125*, *141*, *145*, *a2196*, dan kelompok *miRNA* *200*, *205*, *206*, *210*, *429*, dan *499* beserta *let-7* adalah molekul yang mempunyai kemampuan pre-apoptosis dan menurunkan ekspresi protein onkogen. Dapat disimpulkan bahwa pencegahan kanker seperti kanker payudara dapat dilakukan mungkin dengan meningkatkan ekspresi dari *microRNA* tersebut.^{15,16}

miRNA sebagai prognostik biomarker

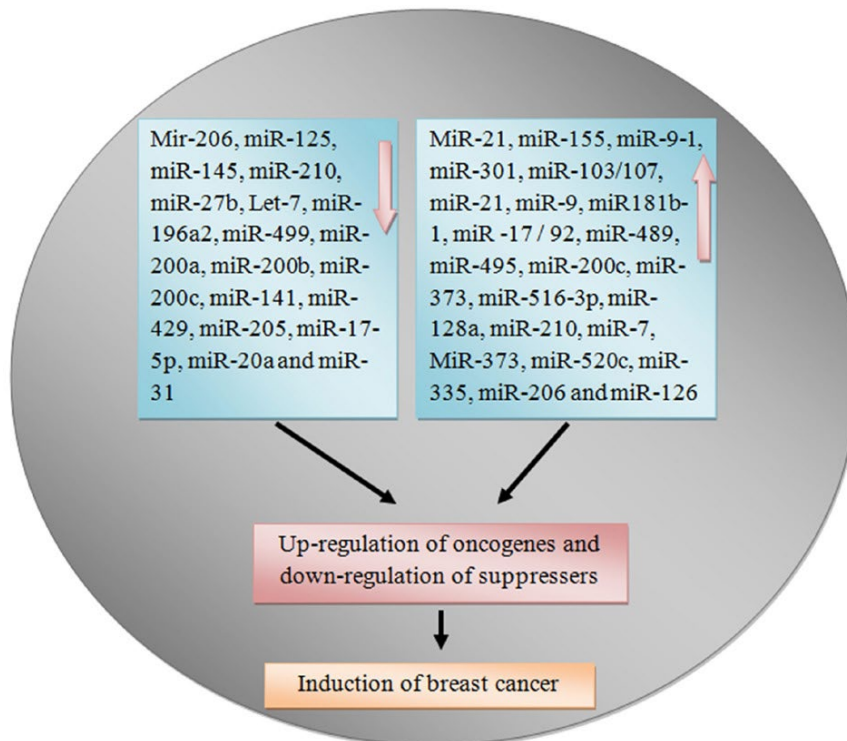
miRNA dapat digunakan sebagai prognostik karena beberapa molekul *miRNA* dapat ditemukan meningkat secara tajam pada kanker payudara yang terlibat pada metastasis dan rekurensi dari penyakit. Sebagai contoh *miR-21* adalah onkogen yang berperan terhadap *tumorigenesis*, metastasis, agresivitas, dan berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker payudara. Yang menarik adalah target molekul dari *miR21* adalah semua gen *tumor suppressor*, *tropomyosin1*, *programmed cell death protein 4* (*PDCD4*).¹⁵ Mikro molekul tersebut memiliki target terhadap protein pengaturan siklus sel dan mempunyai peranan penting dalam proliferasi dan metastasis. Meningkatnya ekspresi *miR-155* dan *miR-9-1* mengindikasikan *onkogenitas* pada kanker payudara. Meningkatnya *miR-301*, *miR-103/107*, *miR-21*, *miR-9*, *miR181b-1*, *miR-17/92*, *miR-489*, *miR-495*, *miR-200c*, dan *miR-373*. *miRNA* memiliki kecenderungan untuk meningkatkan kemungkinan untuk terjadinya metastasis kanker payudara. Beberapa *miRNA* juga mempunyai peran dalam perkembangan agresivitas dan progresivitas kanker payudara, seperti *miR-516-3p*, *miR-128a*, *miR-210*, dan *miR-7*. *miR-373* dan *miR-520c* menstimulasi sel kanker untuk bermigrasi dan menjadi lebih agresif.^{16,17}

miRNA sebagai prediktif biomarker

Pada beberapa penelitian yang meneliti *miRNA* (*miR-10b*, *miR-34a*, *miR-125b*, dan *miR-155*) sebagai prediktif *biomarker*. Namun demikian banyak *miR-125b* yang

memberikan ekspresi yang paling tinggi terhadap hubungan antara respon kemoterapi pada pasien yang diberikan *neoadjuvant*. Dimana meningkatnya *miR-125b* sangat berkorelasi dengan kemoresisten. Menurunnya *miR-375* dan meningkatnya *miR-122* dapat dihubungkan

dengan residif dan tidak residifnya kanker payudara. Sedangkan peningkatan *miR-375*, *miR-184*, *miR-1299*, dan *miR-196a* dan menurunnya *miR-381*, *miR-410*, dan *miR-1246* berhubungan dengan baiknya respon kemoterapi *neoadjuvant*.^{18,19}



Gambar 3. *miRNA* sebagai prediktor *biomarker* kanker payudara.¹⁸

Peranan *miRNA* sebagai terapi KPD

Dari telaah pustaka di atas, telah diketahui bahwa peranan *miRNA* pada KPD memiliki potensi sebagai *biomarker* diagnostik, prognostik, prediktor terapi KPD. Mayoritas *miRNA* dapat digunakan sebagai alat diagnostik dan beberapa sudah diketahui memiliki kemampuan prognosis seperti *Let-7*, *miR-27a*, *miR-30*, *miR-155*, *miR-210*, dan *miR-335*). *miRNA* juga memiliki potensi untuk memprediksi respon terapi pada kanker payudara hingga saat ini seperti *Let-7*, *miR-7*, *miR-21*, *miR-*

26a/b, *miR30b/c*, *miR-125a/b*, *miR-182*, *miR-204*, *miR-339-5p*, *miR-363*, *miR-365*, dan *family miR-520*.²⁰

Ada beberapa *miRNA* yang saat ini sudah diteliti peranannya dalam pengobatan KPD. Salah satunya adalah *miR-145* yang berperan dalam sensitivitas tumor pada terapi radiasi ataupun kemoterapi. Pada penelitian diketahui bahwa dengan mengombinasikan *miR-145* dengan kemoterapi atau terapi radiasi akan menghambat proliferasi sel kanker dan meningkatkan sensitivitas terhadap 5-

Fluoro uracyl (5-FU).²¹ Demikian pula, konstruksi *miR-145-adenoviral* yang diinjeksikan pada tikus model yang mengalami kanker payudara (*in vivo*) menurunkan pertumbuhan sel kanker dengan signifikan. Selain itu, pengobatan menggabungkan *miR-adenoviral 145-5-FU* (*5-fluoro uracyl*) meningkatkan retardasi pada pertumbuhan tumor payudara dibandingkan pengobatan dengan menggunakan *single* 5-FU. *miR-145* juga diketahui akan meningkatkan sensitivitas molekul target dari obat monoklonal antibodi seperti *gefitinib* dan *vemurafenib*.²²

SIMPULAN

Mengingat peranan *miRNA* yang dapat menginduksi dan dapat juga mencegah kanker serta peranannya dalam tingkat agresivitas kanker menjadikan mikro

molekul dapat dijadikan *biomarker* untuk deteksi dini dan penilaian agresivitas kanker payudara. Lepasnya *miRNA* dari tumor ke dalam sirkulasi darah dapat dijadikan indikator *biomarker* baik sebagai diagnostik, prognostik, dan prediktif. level ekspresi *miRNA* juga dapat dijadikan monitor terhadap status tumor, sehingga menjadi catatan penting bahwa pengangkatan primer tumor akan mengurangi jumlah *miRNA* yang bersirkulasi di dalam darah. Di masa yang akan datang, *miRNA* dapat digunakan baik sebagai *biomarker* pada KPD dan juga sebagai bagian dari terapi KPD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ricvan Dana Nindrea, M.Kes yang telah membantu dalam proses pengumpulan data dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell*. 2007; 11(2):103-5. doi: [10.1016/j.ccr.2007.01.010](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.01.010). [PubMed].
2. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 2014; 343(6178):1466-70. doi: [10.1126/science.1251827](https://doi.org/10.1126/science.1251827). [PubMed].
3. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res*. 2009; 154(6):277-87. doi: [10.1016/j.trsl.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2009.09.005). [PubMed].
4. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007; 447(7143):396-8. doi: [10.1038/nature05913](https://doi.org/10.1038/nature05913). [PubMed].
5. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75(5):843-54. doi: [10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y). [PubMed].
6. Sedwick C. Victor Ambros: The broad scope of microRNAs. *J Cell Biol*. 2013; 201(4):492-3. doi: [10.1083/jcb.2014pi](https://doi.org/10.1083/jcb.2014pi). [PubMed] [PMC free article].

7. Walker LO, Avant KC. *Strategies for Theory Construction in Nursing* (4th Edition). New Jersey: Pearson Education, Inc; 2005.
8. Melo CA, Melo SA. Biogenesis and physiology of microRNAs. In: Fabbri M, eds. *Non-coding RNAs and Cancer*. New York City: Springer; 2013. p5-24. doi: [10.1007/978-1-4614-8444-8_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8444-8_2).
9. Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA*. 2005; 11(3):241-7. doi: [10.1261/rna.7240905](https://doi.org/10.1261/rna.7240905). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
10. Kresno SB. Micro-RNA dan implikasinya pada kanker. *Indonesian Journal of Cancer*. 2011; 5(3):1-10. [[Abstract/FREE full-text](#)].
11. Fu SW, Chen L, Man YG. miRNA biomarkers in breast cancer detection and management. *J Cancer*. 2011; 2:116-22. doi: [10.7150/jca.2.116](https://doi.org/10.7150/jca.2.116). [[PMC free article](#)].
12. Gustafson D, Tyryshkin K, Renwick N. microRNA-guided diagnostics in clinical samples. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(5):563-75. doi: [10.1016/j.beem.2016.07.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.07.002). [[PubMed](#)].
13. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: Diagnostics, monitoring and therapeutics. *EMBO Mol Med*. 2012; 4(3):143-59. doi: [10.1002/emmm.201100209](https://doi.org/10.1002/emmm.201100209). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
14. Wang W, Luo YP. MicroRNAs in breast cancer: oncogene and tumor suppressors with clinical potential. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015; 16(1):18-31. doi: [10.1631/jzus.B1400184](https://doi.org/10.1631/jzus.B1400184). [[PMC free article](#)].
15. Adhami M, Haghdoust AA, Sadeghi B, Malekpour Afshar R. Candidate miRNAs in human breast cancer biomarkers: a systematic review. *Breast Cancer*. 2018; 25(2):198-205. doi: [10.1007/s12282-017-0814-8](https://doi.org/10.1007/s12282-017-0814-8). [[PubMed](#)].
16. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36:D154-8. doi: [10.1093/nar/gkm952](https://doi.org/10.1093/nar/gkm952). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
17. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009; 136(2):215-33. doi: [10.1016/j.cell.2009.01.002](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
18. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res*. 2006; 66:7390-7394. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-06-0800](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0800). [[PubMed](#)].
19. Christodoulatos GS, Dalamaga M. Micro-RNAs as clinical biomarkers and therapeutic targets in breast cancer: Quo vadis?. *World J Clin Oncol*. 2014; 5(2):71-81. doi: [10.5306/wjco.v5.i2.71](https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i2.71). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
20. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics*. 2015; 5(10):1122-43. doi: [10.7150/thno.11543](https://doi.org/10.7150/thno.11543). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
21. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics*. 2010; 11(7):537-561. doi: [10.2174/138920210793175895](https://doi.org/10.2174/138920210793175895). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
22. Ikemura K, Yamamoto M, Miyazaki S, Mizutani H, Iwamoto T, Okuda M. MicroRNA-145 post-transcriptionally regulates the expression and function of P-glycoprotein in intestinal epithelial cells. *Mol Pharmacol*. 2013; 83(2):399-405. doi: [10.1124/mol.112.081844](https://doi.org/10.1124/mol.112.081844). [[PubMed](#)].