

Studi genomik dan epigenomik germinal pada pasien kanker payudara di Indonesia untuk penemuan biomarker subtype: kaitannya dengan transkriptomik untuk prediksi terapi presisi = Germline genomic and epigenomic profiles of breast cancer patients in Indonesia for determination of subtype-specific biomarkers: Their association with transcriptomics to predict the precision therapy

Rafika Indah Paramita, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920550399&lokasi=lokal>

Abstrak

Kanker payudara merupakan tipe kanker yang paling banyak terjadi didunia dan menjadi penyebab kematian terbanyak pada negara berkembang. Subtipe kanker payudara saat ini dapat diklasifikasikan berdasarkan profil ekspresi gennya dengan immunohistokimia (IHK) menjadi subtipe Luminal A, Luminal B, HER2+, dan TNBC. Namun, IHK memiliki beberapa keterbatasan yang dapat menyebabkan kesalahan klasifikasi. Penelitian ini bertujuan melakukan integrasi data multi-omik (genomik, epigenomik, dan transkriptomik) serta penggunaan machine learning dalam penentuan biomarker subtype kanker payudara.

Metode

Isolat DNA dari pasien kanker payudara yang menjalani pengobatan di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmas Jakarta sebanyak 48 subjek digunakan dalam penelitian ini. Untuk mengidentifikasi mutasi dan metilasi DNA, digunakan kit Illumina Infinium Asian Screening Array dan Illumina Infinium EPIC Human methylation array v2.0 yang kemudian dilakukan pembacaan dengan Illumina iScan. Biomarker mutasi dan metilasi DNA kemudian dianalisis dengan machine learning untuk mendapatkan biomarker subtype kanker payudara. Pendekatan transkriptomik dengan analisis DEG (Differentially Expressed Genes) dilakukan dengan menggunakan dataset yang berada pada basis data GEO (Gene Expression Omnibus), yaitu dataset GSE33447 dan GSE20685. Studi translasional untuk identifikasi biomarker metilasi DNA, dilakukan dengan metode MSP (methylated specific PCR).

Hasil

Didapatkan biomarker mutasi dan metilasi DNA yang signifikan berasosiasi dengan masing-masing subtype kanker payudara serta berkaitan dengan ekspresi gennya, yaitu Luminal A (rs2355062 dan cg14397888), Luminal B (rs36087647 dan cg14397888), HER2+ (rs4925108 dan cg25910261), TNBC (rs137966431, rs886040223 dan cg26371957). Adanya mutasi pada BRCA2 (rs886040223) pada pasien TNBC, diprediksi akan memberikan respon yang sensitif terhadap pemberian terapi inhibitor PARP. Kit diagnostik berbasis biomarker omik dengan metode methylation-specific PCR (MSP) dapat menentukan status metilasi DNA pada biomarker cg14397888 untuk subtype Luminal A dan Luminal B dengan akurasi 75% dan 76%.

Kesimpulan

Pendekatan biomarker multiomik pada pasien kanker payudara dapat digunakan sebagai pilihan untuk melakukan klasifikasi subtype kanker payudara dan memprediksi pilihan terapi yang tepat.

.....Introduction

Breast cancer is the predominant form of cancer globally and is the primary cause of mortality in emerging nations. Currently, breast cancer subtypes can be classified using immunohistochemistry (IHC) into four

subtypes: Luminal A, Luminal B, HER2+, and TNBC. Nevertheless, the IHC possesses various constraints that may result in misclassification. The objective of this study is to combine multiple types of biological data (genomic, epigenomic, and transcriptomic) and apply machine learning techniques to identify biomarkers for different subtypes of breast cancer.

Method

DNA isolates obtained from 48 breast cancer patients who were receiving therapy at RSUPN Cipto Mangunkusumo and Dharmais Cancer Hospital Jakarta. The Illumina Infinium Asian Screening Array and Illumina Infinium EPIC Human methylation array v2.0 kits were employed to detect mutations and DNA methylation which were then read using Illumina iScan. Machine learning was used to examine DNA mutation and methylation biomarkers in order to identify biomarkers specific to different subtypes of breast cancer. The transcriptomics approach was employed to analyze differentially expressed genes (DEGs) utilizing datasets from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, namely the GSE33447 and GSE20685 datasets. The MSP approach was employed to conduct translational research to identify DNA methylation biomarkers.

Results

Significant DNA mutations and methylation biomarkers were discovered to be linked to each subtype of breast cancer and were found to be associated with gene expression, namely, Luminal A (rs2355062 and cg14397888), Luminal B (rs36087647 and cg14397888), HER2+ (rs4925108 and cg25910261), and TNBC (rs137966431, rs886040223 and cg26371957). Predictions suggest that the presence of mutations in the BRCA2 gene (rs886040223) in TNBC patients will likely result in a highly responsive reaction to PARP inhibitor treatment. A diagnostic kit utilizing the methylation-specific PCR (MSP) approach can accurately assess the DNA methylation status of the cg14397888 biomarker for Luminal A and Luminal B subtypes with an accuracy of 75% and 76%, respectively.

Conclusion

The utilization of the multiomics biomarker strategy in breast cancer patients offers a viable method for categorizing breast cancer subtypes and forecasting suitable therapy interventions.