

Identifikasi Variasi Gen dan Ekspresi Gen yang Berhubungan dengan Kanker Ovarium dengan Pendekatan Bioinformatika

Fara Azzahra^{1,3*}, Anggoro Wicaksono^{2,3}, Tyas Putri Nugraheni^{2,3}

¹Program Studi D3 Farmasi, Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta

²Program Studi Sarjana Farmasi, STIKES Muhammadiyah Wonosobo

³Program Studi Doktor Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

*Email: faraazzahra@afi.ac.id

Abstract

Ovarian cancer which is the most common cancer in women, is caused by genetic factors. Genetic factors can be identified using gene variations or single nucleotide polymorphism (SNP). Identification of gene variations can now be done using various types of databases and bioinformatics. The aim of this study is to find gene variations associated with KANKER OVARIUM and prioritize gene variations based on their level of susceptibility. The research method used is to identify gene variations by utilizing GWAS catalogs that can integrate with several bioinformatics databases. The results showed that there are two SNPs rs3769823 and rs63750417 that are susceptible to KANKER OVARIUM based on gene expression in blood tissue. The gene variation encodes the CAPS8 and MAPT genes which show the highest expression in blood tissue. The conclusion of this study shows the integration of gene variation and bioinformatics that can provide information related to the susceptibility of a gene variation in KANKER OVARIUM.

Keywords: Ovarium cancer; bioinformatic; genomic

Abstrak

Kanker ovarium merupakan kanker yang paling umum terjadi pada wanita yang disebabkan oleh faktor genetik. Faktor genetik dapat diidentifikasi menggunakan variasi gen atau *single nucleotide polymorphism* (SNP). Identifikasi variasi gen saat ini dapat dilakukan menggunakan berbagai jenis database dan bioinformatika. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menemukan variasi gen yang terkait dengan kanker ovarium dan memprioritaskan variasi gen berdasarkan tingkat kerentanannya. Metode penelitian yang digunakan adalah dengan mengidentifikasi variasi gen dengan pemanfaatan GWAS katalog yang dapat berintegrasi pada beberapa basis data bioinformatika. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat dua SNP rs3769823 dan rs63750417 yang rentan terhadap kanker ovarium berdasarkan ekspresi gen di jaringan darah. Variasi gen tersebut mengkode gen CAPS8 dan MAPT yang menunjukkan ekspresi tertinggi pada jaringan darah. Kesimpulan penelitian ini menunjukkan adanya integrasi variasi gen dan bioinformatika yang dapat memberikan informasi terkait kerentanan suatu variasi gen pada kanker ovarium.

Kata Kunci: kanker ovarium; bioinformatika; genomik

1. PENDAHULUAN

Insidensi kanker ovarium berdasarkan Data World Cancer Research Found International (2018) mengalami

peningkatan sebesar 300.000. Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita kanker ovarium yang tinggi. Hasil survei menunjukkan 13.310 kasus baru (7,1%) dan

7.842 kematian (4,4%). kanker ovarium adalah salah satu penyakit yang paling ditakuti karena seringkali menyebabkan kematian (Bray *et al.*, 2018). Studi sebelumnya melaporkan bahwa dari 1.000 wanita di 39 negara, jumlah wanita dengan kanker ovarium kemungkinan akan meningkat menjadi 371.000 kasus baru per tahun pada tahun 2035 (Harsono, 2020).

Kanker ovarium dikenal sebagai *silent killer*, biasanya pada tahap awal tidak menunjukkan adanya gejala klinis (Agusweni *et al.*, 2020). Meskipun penyebab kanker ovarium belum diketahui secara pasti, penelitian sebelumnya melaporkan beberapa hal dapat meningkatkan kemungkinan terkena kanker ovarium, yaitu mutasi genetik, usia yang lebih tua (lanjut usia), menarche yang terlalu cepat, dan wanita yang belum melahirkan (Jauhari *et al.*, 2015; Nurhayati *et al.*, 2020; Torre *et al.*, 2018). Insidensi dan angka kematian akibat kanker ovarium masih sangat tinggi (Nurhayati *et al.*, 2020) berdasarkan data Globkanker ovarium tahun 2020 menunjukkan bahwa jumlah kasus kanker ovarium pada sistem genitalia wanita di wilayah Asia tertinggi (Jauhari *et al.*, 2015).

Untuk mencegah hal ini terjadi, deteksi dini diperlukan untuk menemukan kanker ovarium pada tahap awal sehingga dapat ditemukan pengobatan yang cepat dan tepat yang dapat meningkatkan keberlangsungan hidup pasien dan mengurangi angka kematian (Tsikouras *et al.*, 2016). Pengobatan kanker ovarium menggunakan pendekatan deteksi molekuler DNA atau RNA untuk mendeteksi HPV sangat diperlukan. Metode ini dapat meningkatkan kesembuhan pada 80% wanita dengan penyakit stadium awal (stadium I–II) dan pada 60% wanita dengan penyakit stadium III (Koh *et al.*, 2019).

Selain itu, dengan deteksi biomarker dapat juga digunakan untuk mengidentifikasi ciri-ciri tertentu yang dapat digunakan sebagai parameter kondisi tubuh normal atau adanya penyakit. Deteksi biomarker juga dapat mengidentifikasi reaksi terhadap paparan atau perlakuan. Biomarker memiliki karakteristik, yaitu mencakup karakteristik molekuler,

histologis, radiografi atau fisiologis. Biomarker ini biasanya ditemukan dicairkan tubuh seperti darah, serum, urin, atau cairan serebrospinal, selain itu dapat ditemukan di dalam sel tumor. Biomarker dapat berasal dari berbagai sumber molekuler, seperti DNA, RNA, protein, hormon dan antibodi (Bhakta & Mishra, 2021).

Identifikasi genetik dengan kandidat biomarker pada kanker ovarium diperlukan untuk mengidentifikasi faktor resiko genetik yang diwariskan pada kanker ovarium. Dengan menggunakan basis data genom dan bioinformatika, penelitian ini bertujuan mengetahui variasi genetik yang terkait dengan patogenesis kanker ovarium di berbagai populasi, sehingga diharapkan dapat digunakan untuk menyelidiki patogenesis kanker ovarium berdasarkan profil genetik yang dapat mendukung target penemuan dan pengembangan terapi pada pengobatan kanker ovarium.

2. METODE

Identifikasi SNP yang berkaitan dengan kanker ovarium diperoleh dari database *National Human Genom Research Institute* (NHGRI) GWAS katalog [<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>] dengan kata kunci “*ovarium carcinoma*” (EFO ID: EFO_0001075) yang diakses pada tanggal 17 Desember 2023. Studi ini berfokus pada SNP yang bersifat *missense* dengan mempertimbangkan sifat yang dapat mengubah protein. Database HaploReg v4.2 digunakan untuk mengidentifikasi jenis SNP mutan (*missense*) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Database HaploReg v4.2, sebuah database bioinformatika yang mudah digunakan dan diintegrasikan untuk tujuan identifikasi SNP dengan menggunakan kriteria $p\text{-value} < 10^{-8}$ dari database GWAS katalog untuk menemukan SNP yang terkait dengan kanker ovarium. Tujuan dari kriteria $p\text{-value} < 10^{-8}$ adalah mencegah nilai positif palsu yang berkaitan dengan hubungan antara SNP dan fenotip (Chen *et al.*, 2021). Selanjutnya, menemukan profil ekspresi genetik pada jaringan yang dikaitkan dengan kanker ovarium melalui

evaluasi SNP dengan menggunakan GTEx Portal. Dengan menggunakan jenis alel dari setiap SNP, distribusi kerentanan gen pada populasi dapat diukur. Frekuensi alel untuk populasi Eropa, Afrika, Amerika, dan Asia diperoleh dari database genetika HaploReg v 4.2.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Identifikasi varian genom kanker ovarium

SNP yang berkaitan dengan kanker ovarium diperoleh dari database GWAS katalog. Hasil yang didapatkan sebanyak 13 SNP (Tabel 1) yang termasuk dalam kriteria *missense*.

Kriteria *missense* yang memenuhi kriteria, yaitu *p-value* $<10^{-8}$ diperoleh 2 SNP. Nilai *p-value* $<10^{-8}$ menunjukkan *threshold* statistika yang dapat digunakan untuk penelitian jenis studi GWAS. Selain itu, *threshold* juga sangat *strict* yang digunakan untuk menghindari nilai positif palsu yang berkaitan antara SNP dengan fenotipnya (Chen *et al.*, 2021). Dari 13 SNP yang diperoleh, hanya 2 SNP yang bisa divalidasi dengan database GTEx portal (Tabel 2). Database GTEx portal digunakan untuk mengetahui ekspresi SNP dan gen pada suatu jaringan.

Tabel 1. Hasil katalog GWAS SNP berkaitan dengan kanker ovarium berdasarkan varian *missense*

SNP	p-value	Kromosom
rs3184504	1×10^{-6}	chr12
rs3184504	2×10^{-6}	chr12
rs146540010	9×10^{-6}	chr17
rs150698072	4×10^{-8}	chr1
rs181962423	8×10^{-6}	chr1
rs141131642	5×10^{-6}	chr6
rs201166499	8×10^{-6}	chr7
rs146976708	4×10^{-7}	chr9
rs115092288	1×10^{-7}	chr11
rs137852915	4×10^{-6}	chr17
rs3769823	1×10^{-16}	chr2
rs63750417	6×10^{-16}	chr17
rs2363956	1×10^{-7}	chr19

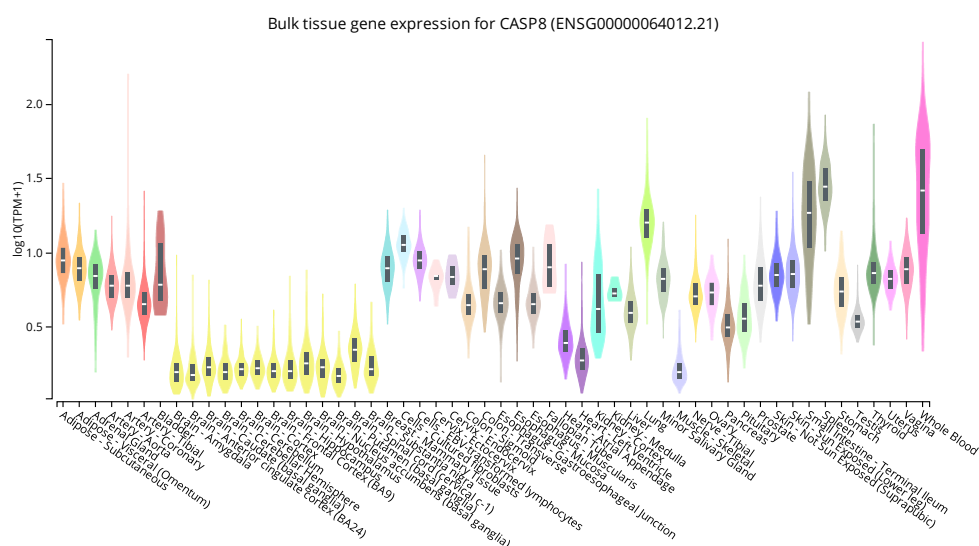
Tabel 2. SNP, gen, dan kromosom berkaitan kanker ovarium dengan *p-value* $<10^{-8}$ dan tervalidasi

SNP	Kromosom	Gen	p-value
rs3769823	Chr2	CASP8	1×10^{-16}
rs63750417	Chr17	MAPT	6×10^{-16}

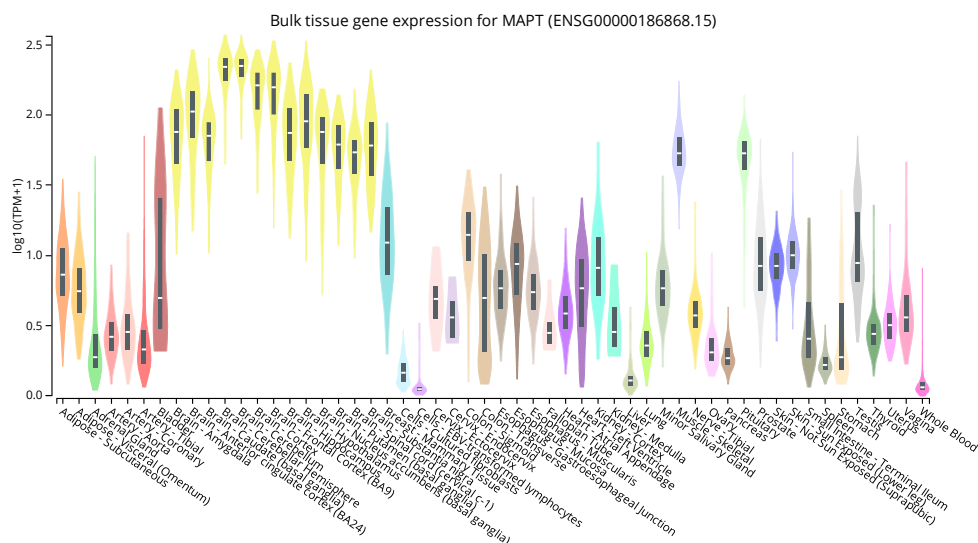
b. Ekspresi Gen kanker ovarium di Berbagai Jaringan

Variasi genetika kanker ovarium pada berbagai jaringan dievaluasi menggunakan e-QTL melalui database GTEx portal (<http://www.gtexportal.org/home/>). Tingkat ekspresi gen diberbagai jaringan tersaji pada Tabel 3. Penggunaan data tersebut digunakan untuk mengidentifikasi jenis ekspresi

gen diberbagai jaringan (Irham *et al.*, 2023). Pada Gambar 1 merupakan hasil database yang diperoleh menunjukkan gen yang berpengaruh pada kanker ovarium, yaitu CASP8 terekspresi paling banyak pada jaringan darah, arteri koroner dan terminal ileum. Sedangkan pada Gambar 2 gen MAPT terekspresi paling banyak pada otak (*Cerebellar hemisphere* dan *cerebellum*), otot dan kelenjar pituitari.



Gambar 1. Ekspresi gen CASP8 yang berkaitan dengan kanker ovarium berdasarkan database GTEx portal



Gambar 2. Ekspresi gen MAPT yang berkaitan dengan kanker ovarium berdasarkan database GTEx portal

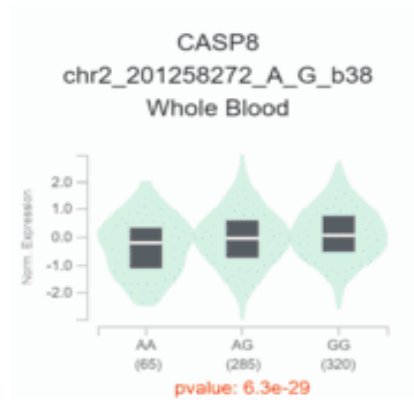
c. Hubungan antara ekspresi gen dan eQTL

Identifikasi ekspresi gen terkait kanker ovarium menggunakan eQTL dengan database GTEx portal. Alel minor rs3769823 diidentifikasi pada gen CASP8 dan rs63750417 pada gen MAPT terkait kanker ovarium.

Hasil identifikasi menunjukkan genotipe AA memiliki ekspresi gen CASP8 yang paling tinggi dibandingkan genotipe AG dan GG (kultur jaringan darah), seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3 dan Gambar 3. Gen MAPT tidak ditemukannya data e QTL pada database GTEx portal.

Tabel 3. Hasil e-QTL untuk kanker ovarium dari database GTEx portal

SNP	ID Kode Genkode (ENSG00000-)	Simbol gen	P-value	Ukuran efek	Jaringan	Tindakan
rs3769823	064012.21	CASP8	6.3e-29	0.21	Darah	AA>AG>GG
rs63750417	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada



Gambar 3. Kerentanan alel kanker ovarium pada gen CASP8 di jaringan darah

d. Frekuensi Alel dari Varian Kandidat pada Populasi yang Berbeda

Berdasarkan Tabel 4, distribusi frekuensi alel terkait kanker ovarium diberbagai populasi, yaitu di benua Afrika, Amerika, Asia, dan. Pemetaan ini bertujuan untuk mengetahui distribusi kerentanannya pada berbagai populasi di dunia. SNP rs3769823 memiliki frekuensi alel terkait dengan gen CAPS8 pada kanker ovarium menunjukkan bahwa di benua Asia dan Eropa sebesar 0,68% lebih tinggi dibandingkan benua Afrika dan Amerika, yaitu 0,61%, dan 60%. Amerika 0,18%, Asia 0,13%, dan Eropa 0,20%. SNP rs63750417 menunjukkan

bahwa di Eropa sebesar 0,23% lebih tinggi dibandingkan Afrika dan Amerika, yaitu 0,02% dan 19%, sedangkan di Asia tidak ditemukan data populasi. Perbedaan frekuensi alel di setiap benua menunjukkan adanya hubungan faktor lingkungan, faktor genetika, dan imunitas Hal ini menunjukkan populasi di benua Asia dan Eropa dengan ekspresi gen CASP8 dan MAPT memiliki kerentanan tinggi terjadinya kanker ovarium. Frekuensi alel pada pendekatan genomik dapat digunakan sebagai bentuk identifikasi terhadap kerentanan suatu penyakit dan penemuan suatu obat (Adikusuma *et al.*, 2021 ; Irham *et al.*, 2020) ; 2022); (Kartikasari *et al.*, 2023.)

Tabel 4. Distribusi frekuensi alel dari dua SNP di berbagai negara

SNP	Gen	Lokasi alel	Alel		Frekuensi Alel			
			Ref	Eff	Afrika	Amerika	Asia	Eropa
rs3769823	CASP8	missence	A	G	0,61	0,60	0,68	0,68
rs63750417	MAPT	missence	C	T	0,02	0,19	0,00	0,23

4. KESIMPULAN

Identifikasi variasi genetik dan ekspresi gen menunjukkan gen CASP8 mempengaruhi kanker ovarium dengan ekspresi tertinggi pada jaringan darah, arteri koroner dan terminal ileum, sedangkan gen MAPT tereksresi paling banyak pada otak (*Cerebellar hemisphere* dan *cerebellum*), otot dan kelenjar pituitari. Variasi Alel pada SNP rs3769823 memiliki frekuensi tertinggi di benua Asia dan Eropa, sedangkan rs63750417

memiliki frekuensi tertinggi di benua Eropa. Identifikasi ini dapat digunakan untuk mempertimbangkan penyebaran kerentanan kejadian kanker ovarium di dunia.

REFERENSI

Adikusuma, W., Irham, L.M., Chou, W.H., Wong, H.S.C., Mugiyanto, E., Ting, J., Perwitasari, D.A., Chang, W.P., Chang, W.C., 2021. Drug Repurposing for Atopic Dermatitis by Integration of Gene

- Networking and Genomic Information. *Front Immunol* 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.724277>
- Agusweni, T., Irvani Dewi, Y., Keperawatan Universitas Riau Jalan Pattimura No, F., Pekanbaru Riau, G.G., 2020. Gambaran Faktor Risiko Insiden Kanker Ovarium Di Rsud Arifin Achmad Provinsi Riau, *Jurnal Ners Indonesia*. 11(1): 36-50.
- Bhakta, S., Mishra, P., 2021. Molecularly imprinted polymer-based sensors for cancer biomarker detection. *Sensors and Actuators Reports* 3. <https://doi.org/10.1016/j.snr.2021.100061>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBKANKER OVARIUMAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chen, Z., Boehnke, M., Wen, X., Mukherjee, B., 2021. Revisiting the genome-wide significance threshold for common variant GWAS. *G3: Genes, Genomes, Genetics* 11. <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkaa056>
- Harsono, A.B., 2020. Kanker Ovarium : The Silent Killer. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 3(1): 1–6.
- Irham, L.M., Adikusuma, W., Lolita, L., Puspitaningrum, A.N., Afief, A.R., Sarasmita, M.A., Dania, H., Khairi, S., Djalilah, G.N., Purwanto, B.D., Chong, R., 2023. Investigation of susceptibility genes for chickenpox disease across multiple continents. *Bikanker ovariumhem Biophys Rep* 33. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101419>
- Irham, L.M., Adikusuma, W., Perwitasari, D.A., Dania, H., Maliza, R., Faridah, I.N., Santri, I.N., Phiri, Y.V.A., Chong, R., 2022. The use of genomic variants to drive drug repurposing for chronic hepatitis B. *Bikanker ovariumhem Biophys Rep* 31. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101307>
- Irham, L.M., Wong, H.S.C., Chou, W.H., Adikusuma, W., Mugiyanto, E., Huang, W.C., Chang, W.C., 2020. Integration of genetic variants and gene network for drug repurposing in colorectal cancer. *Pharmacol Res* 161. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105203>
- Jauhari, T., Mulawardhana, P., Saraswati, W., 2015. Gambaran Faktor Risiko Penderita Kanker Ovarium Di Rsud Dr. Soetomo Surabaya. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga* 7(1): 48–53.
- Kartikasari, A.L.N., Wibowo, A.D.K., Prasetya, H.B., Malihia, L., Sulistiyani, N., Irham, L.M., Adikusuma, W., Septama, A.W., Khair, R.E., Satria, R.D., n.d. Identifikasi Variasi Gen dan Ekspresi Gen Yang Berhubungan Dengan Anemia Aplastik Menggunakan Pendekatan Genomik Dan Bioinformatika. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 4(2): 300-306.
- Koh, W.J., Abu-Rustum, N.R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S.M., Cho, K.R., Chon, H.S., Chu, C., Clark, R., Cohn, D., Crispens, M.A., Damast, S., Dorigo, O., Eifel, P.J., Fisher, C.M., Frederick, P., Gaffney, D.K., Han, E., Huh, W.K., Lurain, J.R., Mariani, A., Mutch, D., Nagel, C., Nekhlyudov, L., Fader, A.N., Remmenga, S.W., Reynolds, R.K., Tillmanns, T., Ueda, S., Wyse, E., Yashar, C.M., McMillian, N.R., Scavone, J.L., 2019. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17: 64–84. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2019.0001>
- Nurhayati, N., Miraz, F., Mutiar, A., Lindayani, L., Kunci, K., Ginekologi, K., Gejala, P., 2020. Gambaran Symptoms Pada Perempuan Dengan Kanker Ginekologi. *Jurnal Persatuan Perawat Nasional Indonesia*. 3(3): 173-180.
- Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E., Miller, K.D., Samimi, G., Runowicz, C.D., Gaudet, M.M., Jemal, A., Siegel, R.L., 2018. *CA Cancer J Clin* 68: 284–296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>

Tsikouras, P., Zervoudis, S., Manav, B., Tomara, E., Iatrakis, G., Romanidis, C., Bothou, A., Galazios, G., 2016. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *JBUON*: 320–325.