

MicroRNA-328 dan gamma-H2AX sebagai Faktor Prognostik Potensial serta Perannya terhadap Kemampuan Bertahan Hidup Sel Glioblastoma multiforme melalui Inhibisi Apoptosis = MicroRNA-328 and gamma-H2AX as Potential Prognostic Factors and Their Roles in Sustainability of Glioblastoma multiforme Cells through Apoptotic Inhibition

Christine Tiarna Ully Banjarnahor, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920529186&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar Belakang: Glioblastoma multiforme (GBM) merupakan tumor intrakranial yang sangat agresif dengan prognosis buruk meskipun telah diberikan terapi standar yang optimal. Kerusakan untai ganda DNA spontan dianggap berhubungan dengan ketidakstabilan genomik serta progresivitas kanker. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh parameter molekuler baru sebagai faktor prognostik yang diharapkan dapat digunakan dalam praktik klinis rutin pada GBM. Penelitian ini melakukan analisis korelasi antara miRNA-328 dengan gamma-H2AX (petanda kerusakan untai ganda DNA) serta perannya terhadap caspase-3 (petanda apoptosis), jalur PI3K/Akt (jalur sinyal teraktivasi), faktor klinis, dan kesintasan pada GBM.

Metode: Penelitian kohort retrospektif menggunakan jaringan tersimpan dari 26 pasien GBM yang diambil sebelum mendapat terapi lengkap. Jaringan dari 7 pasien glioma grade 1 digunakan sebagai kontrol. Analisis miRNA-328 menggunakan metode two-step qRT-PCR; analisis gamma-H2AX, PI3K, Akt, dan caspase-3 menggunakan metode Sandwich ELISA. Uji eksperimental in vitro menggunakan cell line GBM, U-87 MG, yang ditransfeksi dengan miRNA-328 untuk menganalisis peran miRNA-328 terhadap aktivitas γ -H2AX, caspase-3, serta viabilitas sel.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna pada konsentrasi miRNA-328, gamma-H2AX, PI3K, Akt antara kelompok GBM dengan glioma grade 1 ($p < 0,05$). Pada kelompok GBM diperoleh korelasi negatif antara miRNA-328 dengan gamma-H2AX dan Akt ($p < 0,05$); korelasi positif antara gamma-H2AX dengan PI3K, Akt, serta caspase-3 ($p < 0,05$). Korelasi positif antara gamma-H2AX dengan ukuran tumor ($p < 0,05$).

Analisis Kaplan–Meier menunjukkan bahwa pada kelompok GBM dengan konsentrasi miRNA-328 tinggi memiliki kesintasan lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan konsentrasi miRNA-328 rendah ($p < 0,05$); sedangkan pada kelompok GBM dengan konsentrasi gamma-H2AX tinggi memiliki kesintasan lebih rendah dibandingkan kelompok dengan konsentrasi gamma-H2AX rendah ($p < 0,05$). Hasil analisis univariat cox regression menunjukkan miRNA-328 dan gamma-H2AX memiliki peran sebagai faktor prognostik potensial pada GBM ($p < 0,05$), sedangkan analisis bivariat menunjukkan potensi miRNA-328 sebagai faktor prognostik independen ($p < 0,05$). Hasil uji in vitro menunjukkan bahwa konsentrasi miRNA-328 berbanding terbalik dengan gamma-H2AX dan viabilitas sel; konsentrasi miRNA-328 berbanding lurus dengan caspase-3; konsentrasi gamma-H2AX berbanding terbalik dengan caspase-3; serta konsentrasi gamma-H2AX berbanding lurus dengan viabilitas sel GBM.

Kesimpulan: MiRNA-328 dan gamma-H2AX sebagai parameter molekuler memiliki potensi sebagai faktor prognostik yang berpengaruh terhadap kesintasan sehingga diharapkan penggunaannya dalam praktik klinis rutin dapat meningkatkan respons terapi serta prognosis pada pasien GBM. Penelitian lebih lanjut dengan metode kohort prospektif serta penelitian in vivo guna mendukung hasil penelitian ini.

.....Background: Glioblastoma multiforme is an intracranial tumor which has very aggressive behavior with

poor prognosis even though optimal standard therapy has been given. The spontaneous DNA double-strand breaks have association with genomic instability and tumor progression. The objective of this study is to obtain the new molecular parameters that can be used in routine clinical practice as potential prognostic factors in GBM. This study analyzed the correlation between miRNA-328 and gamma-H2AX (marker of spontaneous DNA double-strand breaks) as well as their roles in caspase-3 (marker of apoptosis), PI3K/Akt pathway (activated signal transduction pathway), clinical factors, and survival in GBM.

Methods: A cohort retrospective study using pre-treatment tumor tissue specimens from 26 patients with GBM before undergoing complete therapy. Tumor tissue specimens from 7 patients with grade 1 glioma were used as controls in this study. The two-step qRT-PCR method was used to analyze the concentration of miRNA-328 and the Sandwich ELISA methods were used to analyze the concentrations of gamma-H2AX, PI3K, Akt, caspase-3.

Results: The comparison analyses between GBM group and grade 1 glioma group showed significant differences in miRNA-328, γ -H2AX, PI3K, and Akt concentrations ($p < 0.05$). In GBM group, the results of statistical analyses showed negative correlations between miRNA-328 and gamma-H2AX, as well as Akt ($p < 0.05$); positive correlations between γ -H2AX and PI3K, Akt, caspase-3 ($p < 0.05$). Kaplan–Meier analysis in GBM showed that the high-concentration miRNA-328 group had a higher survival rate than the low-concentration miRNA-328 group ($p < 0.05$); and the high-concentration gamma-H2AX group had a lower survival rate than the low-concentration gamma-H2AX group ($p < 0.05$). The univariate cox regression analysis showed the potential roles of miRNA-328 and gamma-H2AX as prognostic factors in GBM ($p < 0.05$), however the bivariate analysis showed miRNA-328 had potency as an independent prognostic factor ($p < 0.05$).

Conclusion: MiRNA-328 and gamma-H2AX as molecular parameters have potency as prognostic factors that effect the survival rate so that the routine clinical application of these parameters can be expected to improve the therapy response and prognosis in GBM patients. Further studies with cohort prospective method and in vivo study to support the results of this study.