

Artikel Review

## Pengaturan *MicroRNA* pada Penuaan dan Kanker

Ana Lucia Ekowati<sup>1\*</sup>, Havian Daulung Telium<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan (FKIK) Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan (FKIK) Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Indonesia

\*Corresponding author: ana.lucia@atmajaya.ac.id

### ABSTRACT

*The aging problem is a global problem because the number of older adults worldwide continues to increase. To overcome aging problems, it is necessary to manage the life of the elderly so that they have a good and healthy quality of life. Aging is a condition associated with decreased physiological function and is accompanied by various degenerative diseases that can increase susceptibility to morbidity and mortality. One of the aging-related diseases with a high prevalence in Indonesia is cancer. MicroRNA (miRNA) is a short non-coding RNA (22 nucleotides) that can regulate gene expression post-transcriptionally by an epigenetic mechanism. From various studies that have been conducted, it has been proven that there is a change in the expression of certain miRNAs found in the circulatory system in the elderly and people with cancer. This could indicate the regulation of miRNAs in aging and cancer, and certain miRNAs could be developed as biomarkers of aging and cancer. This study aims to understand the regulation of miRNAs in aging and cancer incidence. From various studies, it can be concluded that miRNA regulates the expression of genes that play a role in signaling pathways related to aging and cancer through several aging hallmarks that are compatible with the pathogenesis of certain types of cancer. Although several candidate miRNAs for aging and cancer have been found, research is still ongoing to examine the application of miRNAs as biomarkers.*

**Keywords:** *aging, cancer, microRNA*

### ABSTRAK

Masalah penuaan merupakan masalah global karena jumlah populasi orang lanjut usia di dunia terus meningkat. Untuk mengatasi masalah penuaan, perlu dilakukan penatalaksanaan kehidupan para lansia supaya memiliki kualitas hidup yang baik dan sehat. Penuaan merupakan kondisi terkait penurunan fungsi fisiologis dan disertai dengan berbagai penyakit degeneratif yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap morbiditas dan mortalitas. Salah satu penyakit terkait penuaan yang prevalensinya cukup tinggi di Indonesia adalah kanker. MicroRNA (miRNA) merupakan *non-coding* RNA pendek (22 nukleotida) yang dapat mengatur ekspresi gen pada pasca transkripsi dengan mekanisme epigenetik. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan terbukti bahwa terjadi perubahan ekspresi miRNA tertentu yang terdapat pada sistem sirkulasi pada orang tua dan penderita kanker. Hal ini dapat menunjukkan pengaturan miRNA pada penuaan dan kanker serta miRNA tertentu tersebut dapat dikembangkan sebagai biomarker penuaan dan penyakit kanker. Tujuan dari studi ini adalah memahami pengaturan miRNA pada penuaan dan kejadian kanker. Dari berbagai studi dapat disimpulkan bahwa miRNA mengatur ekspresi gen yang berperan dalam jalur persinyalan terkait penuaan dan

penyakit kanker melalui beberapa *hallmark* penuaan yang kompatibel dalam patogenesis jenis kanker tertentu. Meskipun telah ditemukan beberapa kandidat miRNA terkait penuaan dan kanker, namun untuk sampai pada aplikasi miRNA sebagai biomarker masih terus dilakukan penelitian hingga saat ini.

**Kata kunci:** kanker, *microRNA*, penuaan

## PENDAHULUAN

Usia harapan hidup mengalami peningkatan dan menyebabkan populasi orang lanjut usia atau disebut lansia meningkat drastis pada beberapa tahun terakhir ini di seluruh dunia termasuk di Indonesia (1). Data dari Badan Pusat Statistik Penduduk Lanjut Usia pada tahun 2020, persentase lansia mencapai 9.92 % atau sekitar 26,82 juta orang dan berada dalam transisi menuju kondisi penuaan penduduk (persentase penduduk lansia lebih dari 7 %) (2).

Orang lansia umumnya mengalami berbagai kemunduran fungsi tubuh baik secara fisik maupun fisiologis karena mengalami penuaan. Penuaan merupakan proses yang kompleks dan multi faktor yang dapat menyebabkan kerusakan seluler dan molekuler pada seluruh jaringan dan organ tubuh. Kondisi seperti ini dapat menyebabkan kehilangan integritas fisiologi secara progresif, mengarah pada ketidakseimbangan fungsi organ tubuh, serta bertambah kerentanan terhadap penyakit dan kematian individu (3,4).

Beberapa penyakit yang telah diketahui terkait dengan penuaan adalah penyakit kardiovaskular, kanker, artritis, demensia, katarak, osteoporosis, diabetes, hipertensi dan penyakit neurodegeneratif seperti *Alzheimer's disease* (AD), *Huntington disease* (HD), *Parkinson disease* (PD) dan *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) (5).

Salah satu penyakit terkait penuaan yang cukup tinggi prevalensinya dan angka mortalitasnya adalah penyakit kanker. Kanker yang ditandai dengan terjadinya pembelahan sel abnormal, tidak terkendali, menjadi ganas dan metastasis merupakan penyakit tidak menular yang masih menjadi masalah Kesehatan dunia dan Indonesia (6,7). Berdasarkan data *cancer Indonesia 2020 country profile* dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2018, jumlah angka kejadian kanker di Indonesia adalah 348.809 kasus dengan angka kematian mencapai hampir 60% dari total kejadiannya, yaitu 207.210 kematian (7). Selain itu menurut Riset Kesehatan Dasar (Risikesdas), prevalensi kanker di Indonesia mengalami peningkatan dari 1,4 per 1.000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 1,79 per 1.000 penduduk pada tahun 2018 (8).

Jumlah populasi lansia yang terus meningkat secara drastis dapat mempengaruhi berbagai aspek kehidupan baik secara individu maupun masyarakat. Berbagai aspek kehidupan tersebut, seperti kualitas hidup dan kesehatan individu para lansia, kesehatan masyarakat, ekonomi, sosial, dan kebijakan publik yang belum ada atau belum terjadi sebelumnya. Banyak orang muda terutama dari negara maju dengan tingkat pendapatan tinggi yang mengharapkan kehidupan lebih lama dan umur panjang serta telah merencanakan kehidupan di masa dewasa dan tua dengan berbagai aktivitas yang produktif. Peluang untuk memperoleh umur panjang ini dapat

dipengaruhi beberapa faktor dan salah satu faktor kunci yang sangat penting adalah kesehatan. Meskipun peningkatan umur panjang seringkali diasumsikan dengan kesehatan yang baik, namun kenyataannya tidak sepenuhnya benar. Berbagai penelitian di bidang ini telah menemukan bahwa hubungan antara panjang usia dan kesehatan yang baik sangat tidak konsisten dan bervariasi secara geografis (9,10).

WHO telah melaporkan data mengenai penuaan dan kesehatan sebagai pedoman dalam penentuan kebijakan dan program yang terkait masalah lansia bagi negara-negara di dunia guna menghadapi peningkatan jumlah populasi lansia (11). Salah satu program yang penting adalah peningkatan kualitas hidup dan kesehatan lansia dengan didukung riset dan penelitian di bidang kesehatan lansia untuk mengurangi biaya perawatan kesehatan yang cukup tinggi yang dapat menjadi beban negara. Pemahaman mengenai proses dan mekanisme penuaan pada tingkat seluler merupakan dasar pengetahuan untuk mengupayakan penyelesaian atau paling tidak mengurangi masalah penuaan untuk mencapai kondisi tua yang tetap sehat atau *healthy aging* (12).

Penelitian mengenai mekanisme penuaan pada tingkat seluler telah banyak dilakukan, namun hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami dan masih terus diteliti. Penulisan artikel review ini bertujuan untuk memahami pengaturan microRNA (miRNA) pada penuaan dan kejadian penyakit kanker sebagai penyakit terkait penuaan yang cukup tinggi prevalensinya dan angka mortalitasnya di Indonesia. Metode yang digunakan dalam studi artikel review ini adalah menggunakan instrumen pencarian literatur/jurnal ilmiah berbasis *online*, seperti NCBI-PubMed, *Google Scholar*,

dan *Elsevier* menggunakan kata kunci “*aging and cancer and microRNA*” yang terbit antara tahun 2016-2022. Perolehan data berupa berbagai artikel penelitian di seleksi berdasarkan kebaruan, validitas penelitian, dan spesifitas terkait topik, yaitu pengaturan microRNA pada penuaan dan kanker. Setelah diseleksi dengan sistematis, kemudian dibuat kesimpulan.

### **Hallmark Penuaan**

Penuaan merupakan proses yang kompleks yang digambarkan sebagai partisipasi yang terpadu dari sekelompok sel fungsional dalam proses penuaan sel yang menyebabkan kehilangan mekanisme homeostasis yang memelihara struktur dan fungsi jaringan (12). Penuaan ditandai dengan kehilangan integritas fisiologi mengarah pada ketidakseimbangan fungsi dan penurunan secara progresif pada fungsi fisik, mental, dan kemampuan reproduksi seiring bertambahnya kerentanan pada morbiditas dan mortalitas (12,13).

Umumnya, penuaan kronologis dianggap sebagai hasil akumulasi kerusakan karena waktu yang disebabkan faktor stokastik dan keausan (*wear and tear*) yang menyebabkan degenerasi secara bertahap. Penuaan kronologis berhubungan dengan waktu, tetapi terdapat faktor lain yang berbeda-beda pada setiap individu sehingga mempengaruhi laju penuaan secara signifikan. Kerusakan dan penurunan fungsional dengan level yang berbeda dan bersifat *tissue specific* serta bervariasi dalam setiap individu. Perubahan karena penuaan secara keseluruhan dalam profil ekspresi gen sangat *tissue specific* dan penuaan bukan sebagai proses generik dan sistemik (14). Variabilitas dalam kecepatan penuaan dan rentang usia antar individu dalam spesies yang sama menunjukkan pengaruh akumulasi

kesalahan sistem perbaikan seluler dan penurunan fungsi *stem cell* yang menua. Hal ini disebabkan faktor genetik, epigenetik, lingkungan, dan faktor-faktor stokastik (penuaan yang terjadi secara acak, misalnya disebabkan oleh radikal bebas) (15,16).

Perkembangan teknologi dalam bidang penelitian biologi molekuler yang pesat dan tidak terduga pada akhir-akhir ini menemukan bahwa kecepatan penuaan dapat dikontrol, setidaknya dapat dipertahankan oleh jalur persinyalan genetik dan biokimia yang *conserved* dipertahankan dalam evolusi. Selain itu, telah dirumuskan penanda atau *hallmark* penuaan yang secara umum terjadi pada berbagai organisme, terutama pada mamalia (14).

Menurut López-otín et al (14), terdapat sembilan *hallmark* penuaan yaitu: (1) Ketidakstabilan genom. Lesi genetik seperti mutasi gen, translokasi, delesi pada kromosom, dan pemendekan telomer menyebabkan ketidakstabilan genom dan dapat pula menyebabkan sindrom *premature aging*; (2) Pemendekan telomer. Telah terbukti pada penelitian hewan coba tikus dan manusia bahwa semakin tua usia sel semakin pendek telomer dan disfungsi telomer mempercepat penuaan; (3) Perubahan epigenetik. Epigenetik adalah proses yang dapat mempengaruhi perubahan gen tanpa ada perubahan sekuens DNA. Berbagai perubahan epigenetik seperti pola metilasi DNA, modifikasi histon post-translasi, *remodeling* kromatin dan perubahan *non-coding* RNA, diantaranya miRNA mempengaruhi semua sel dan jaringan seumur hidup termasuk perubahan epigenetik dapat juga merubah transkriptom (menambah kekacauan transkripsi, gangguan pada produksi, dan

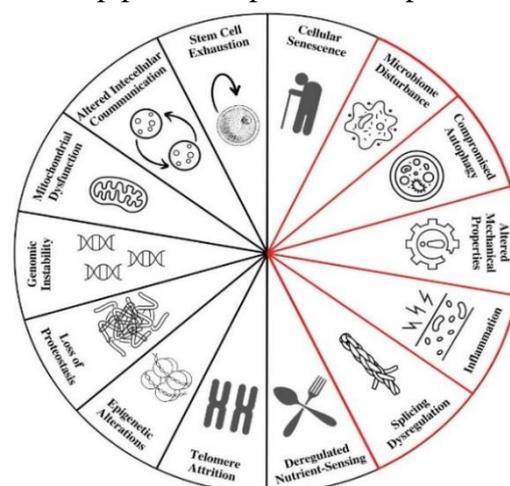
maturasi *messenger* RNA (mRNA)). Tanda epigenetik yang berhubungan dengan penuaan diantaranya adalah peningkatan asetilasi histon H4K16; trimetilasi H4K20 atau trimetilasi H3K4, sebagaimana penurunan peristiwa metilasi H3K9 atau H3K27. Hal ini dapat menyebabkan gangguan transkripsi, perbaikan DNA, penyimpangan pembentukan RNA dan ketidakstabilan kromosom; (4) Kehilangan proteostasis. Gangguan proteostasis atau homeostasis protein dapat memicu patologi yang berhubungan dengan penuaan; (5) Deregulasi respon sel terhadap nutrisi (*deregulated nutrient-sensing*). Penelitian telah membuktikan bahwa sinyal metabolik mempercepat proses penuaan, sedangkan penurunan respons sinyal sel terhadap nutrisi memperpanjang rentang usia; (6) Disfungsi mitokondria. Mitokondria merupakan penghasil sekaligus target *reactive oxygen species* (ROS). Disfungsi mitokondria diketahui mempercepat penuaan pada mamalia; (7) Penuaan seluler. Hal ini dapat mempercepat penuaan ketika sel mengalami penuaan dan jaringan kehilangan kemampuannya untuk regenerasi; (8) Kelelahan atau ketidakmampuan *stem cell*. Penurunan fungsi *stem cell* merupakan konsekuensi gabungan dari beberapa jenis kerusakan yang berhubungan dengan penuaan dan mungkin merupakan salah satu penyebab utama dari penuaan jaringan dan organisme; (9) Perubahan komunikasi antar sel. Terdapat bukti yang kuat bahwa penuaan bukan fenomena biologi sel secara eksklusif, namun terintegrasi dalam perubahan secara umum dalam komunikasi antar sel, yang memberikan kesempatan dalam memodulasi penuaan pada tingkat ini. Perubahan komunikasi antar sel dalam kondisi tertentu dapat menyebabkan penuaan. Sebagai contoh dari pensinyalan

neurohormonal, misalnya pensinyalan renin-angiotensin, adrenergik, dan *insulin-like growth factor* (IGF-1) cenderung mengalami deregulasi dalam proses penuaan akibat reaksi inflamasi yang meningkat, *imunosurveilans* terhadap patogen dan sel pramaligna menurun, serta perubahan lingkungan ekstraseluler yang mempengaruhi sifat mekanik dan fungsional dari semua jaringan (14).

Secara umum, dari sembilan *hallmark* penuaan dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori yaitu *hallmark* utama, *hallmark* antagonis, dan *hallmark* integratif. Karakteristik umum dari *hallmark* utama adalah semua bersifat negatif, yaitu penyebab kerusakan seluler seperti kerusakan DNA termasuk aneuploidi kromosom, mutasi DNA mitokondria, pemendekan telomer, perubahan epigenetik, dan gangguan atau kehilangan proteostasis. Berbeda dengan *hallmark* utama, *hallmark* antagonis memiliki efek antagonis/ berlawanan dan tergantung pada intensitasnya. Pada kadar yang rendah sebagai perantara yang memberikan efek menguntungkan, namun pada kadar yang tinggi menjadi perusak. Sebagai contoh adalah ROS yang merupakan mediator dalam jalur pensinyalan sel dalam kelangsungan hidup sel, tetapi pada tingkat kadar yang tinggi/kronis dapat menyebabkan kerusakan sel, seperti juga *nutrient-sensing* yang optimal dan anabolisme jelas penting untuk kelangsungan hidup. Akan tetapi apabila berlebihan dan dalam waktu lama, maka dapat menjadi patologis. Kategori *hallmark* ketiga atau *hallmark* integratif, yaitu kelelahan/penurunan fungsi *stem cell* dan perubahan atau gangguan komunikasi antar sel yang secara langsung mempengaruhi fungsi dan homeostasis jaringan. Meskipun keterkaitan antara

semua *hallmark*, namun terdapat hirarki di antara mereka. *Hallmark* utama dapat menjadi pemicu memulai peristiwa kerusakan dan semakin terakumulasi sejalan dengan waktu. *Hallmark* antagonis secara prinsip menguntungkan, sebagai penghambat (respon negatif) dalam proses yang dipercepat oleh *hallmark* utama. Akhirnya, *hallmark* integratif timbul ketika akumulasi kerusakan yang disebabkan oleh *hallmark* utama dan antagonis tidak dapat dikompensasikan atau diatasi oleh mekanisme homeostasis jaringan (14).

Berdasarkan *Copenhagen ageing meeting* tahun 2022, telah diusulkan *hallmark* penuaan yang baru. Sembilan *hallmark* asli menurut López-otín et al. ditambah lima *hallmark* baru, yaitu *compromised autophagy*, *dysregulation of RNA processing*, *microbiome disturbances*, *altered mechanical properties*, dan *inflammation* (15). (**Gambar 1**) Penggabungan *Hallmark* lama dan baru memberikan penjelasan yang lebih komprehensif terkait penuaan, penyakit, intervensi dan terapeutik terhadap penyakit untuk memperoleh kesehatan, kebugaran, dan tetap produktif pada kehidupan lansia.



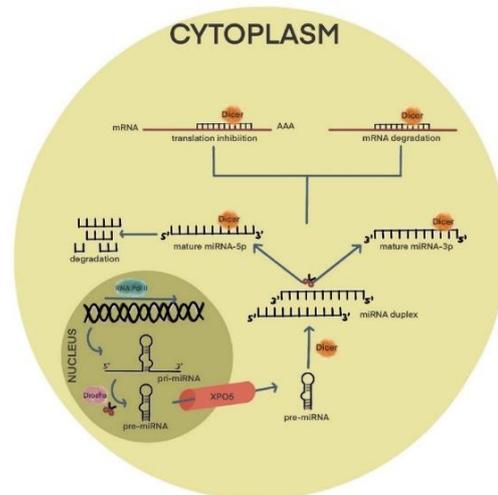
**Gambar 1.** *Hallmark* penuaan baru. Sembilan *hallmark* penuaan yang asli (dalam ruang ruang segitiga hitam) ditambah lima *hallmark* penuaan baru (dalam ruang ruang segitiga merah) yang

dibahas dan diusulkan dalam *Copenhagen ageing meeting* tahun 2022. Untuk memenuhi kualifikasi sebagai *hallmark*, proses harus berubah seiring usia biologis, tidak hanya secara korelatif tetapi memiliki peran kausal. Oleh karena itu, intervensi untuk mengatasi *hallmark* penuaan tersebut paling tidak menghentikan aspek penuaan lebih lanjut yang merugikan, dan sebaiknya memperbaiki fenotipe terkait dengan penuaan (15)

### MicroRNA (miRNA)

Salah satu *hallmark* penuaan adalah terjadi perubahan epigenetik dan miRNA merupakan salah satu *non-coding* RNA yang bersifat epigenetik yang akan diulas lebih lanjut. Epigenetik adalah proses yang dapat mempengaruhi perubahan gen tanpa ada perubahan sekuen DNA. Perubahan ekspresi miRNA dapat mempengaruhi semua proses sepanjang kehidupan individu (13,14,16).

*MicroRNA* merupakan *non-coding single stranded* RNA dengan panjang sekitar 18-25 pasang basa nukleotida, namun umumnya 22 pasang basa nukleotida. Mekanisme miRNA adalah bersifat epigenetik dan mengontrol ekspresi gen pada tingkat pasca transkripsi melalui pengikatan dengan mRNA yang merupakan targetnya. Satu miRNA dapat mentarget ratusan mRNA, dan bekerja pada transkrip mRNA targetnya yang menyebabkan hambatan atau degradasi pada proses translasi sesuai dengan tingkat pengikatan dan komplementer antara miRNA dan mRNA targetnya (17,18). **Gambar 2** menjelaskan biogenesis dan mekanisme kerja dari miRNA.



**Gambar 2.** Skema biogenesis dan mekanisme kerja *microRNAs* dalam sel mamalia. miRNA ditranskripsi oleh *RNA polimerase II* (Pol II) membentuk miRNA primer (*pri-miRNA*), selanjutnya diproses *Drosha* menjadi prekursor (*pre-miRNA*) di dalam nukleus. *Pre-miRNA* diekspor dalam sitoplasma oleh jalur *exportin-5* (*Exp5*)/*EXPO5*, selanjutnya diproses *Dicer* membentuk 22 nukleotida miRNA yang *mature*. miRNA yang menempel pada mRNA targetnya dapat menghambat atau meniadakan translasi (18)

Pada jalur biogenesis miRNA, berawal dari *pri miRNA* ditranskripsi di dalam nukleus oleh *RNA polimerase II* dan diproses oleh *Drosha* menjadi prekursor (*pre-miRNA*) yang lebih pendek dengan panjang 60-70 nukleotida. Tahap selanjutnya *pre-miRNA* diekspor keluar dari nukleus ke dalam sitoplasma oleh jalur *exportin-5* (*Exp5*)/*EXPO5*. Di dalam sitoplasma, *pre-miRNA* dipotong oleh *Dicer* yang menghasilkan 22 nukleotida miRNA dengan struktur dupleks dan penghilangan loop terminal menjadi miRNA yang *mature*. Umumnya, lengan ujung 5 yang bebas secara khusus dimasukkan ke dalam *RISC* (*RNA-induced silencing complex*) untuk meniadakan/non aktifkan aktivitas mRNA targetnya.

Namun, fungsi biologis lengan/untai lainnya masih belum diketahui dan masih dalam proses penelitian. Pasangan komplementer antara mRNA dan miRNA *mature* yang terbentuk menentukan mekanisme *gene silencing*. Bila miRNA menempel pada mRNA targetnya secara komplementer sempurna maka akan mendegradasi mRNA tersebut sehingga meniadakan translasi namun bila miRNA menempel mRNA targetnya secara tidak sempurna maka terjadi hambatan proses translasi (18–20).

*MicroRNA* diperkirakan mengatur 60% dari seluruh mRNA manusia dan sering disebut sebagai “*master-coordinators*” yang mendasari efisiensi regulasi dalam proses seluler. Selain itu, miRNA telah diketahui berperan sebagai kunci dalam regulasi transkriptom termasuk proses perkembangan embrionik, diferensiasi, proliferasi sel, apoptosis, metabolisme, dan adaptasi terhadap stress lingkungan (21).

Selain diekspresikan pada sel dan jaringan, miRNA juga disekresikan di sistem sirkulasi dan cairan tubuh. *Circulatory microRNAs* (c-miRNAs) telah dibuktikan dan ditemukan dalam 12 cairan tubuh manusia, termasuk serum/plasma, saliva, cairan serebrospinal, cairan amnion, dan urin. c-miRNAs sangat berlimpah dalam tubuh manusia, bersifat stabil, dan telah terbukti berubah seiring dengan bertambahnya usia (3,5,21). *MicroRNA* disekresikan dari sel ke dalam cairan tubuh melalui mikrovesikel dan eksosom, misalnya dengan membentuk kompleks dengan protein pengikat RNA seperti *Argonaute 2* atau dapat berikatan dengan HDL (*high density lipoprotein*) (3,5).

Beberapa penelitian telah melaporkan terdapat miRNA di sirkulasi yang berhubungan dengan adanya penyakit

terkait penuaan, misalnya penyakit neurodegeneratif seperti AD, HD, PD dan ALS. Hal ini menunjukkan indikasi bahwa miRNA ekstraseluler dapat berpotensi dalam hubungan fungsional antar sel yang terlibat dalam berbagai macam mekanisme penuaan maupun patogenesis penyakit terkait penuaan. Selain itu, c-miRNAs dapat dikembangkan sebagai biomarker yang non-invasif terhadap penyakit terkait penuaan (3,5,19).

### ***MicroRNA*, Penuaan dan Kanker**

Penemuan miRNA pertama kali yang menunjukkan pengaruhnya pada rentang usia adalah pada hewan coba *C.elegans* baik pengaruh positif maupun negatif. Sebagai contoh, miRNA *lin-4* dan targetnya *lin-14* mengontrol panjang usia pasca perkembangan; kehilangan fungsi mutasi miRNA *lin-4* memperpendek usia dan mempercepat penuaan jaringan, sedangkan *knock-down* target *lin-14* memperpanjang rentang usia. Sebaliknya, ekspresi berlebih dari *lin-4* memperpanjang usia (22).

Ekspresi miRNA pada berbagai organ dan jaringan telah diketahui dapat menjadi regulator penting pada proses penuaan ataupun penuaan seluler yang dapat bersifat menguntungkan karena dapat berperan sebagai *anti-aging* (memperpanjang usia) atau merugikan karena dapat berperan *pro-aging* (memperpendek usia). Beberapa penelitian eksperimental menggunakan metode *knockout* ataupun *overexpression* untuk memperoleh berbagai miRNA yang memiliki efek *anti-aging* atau *pro-aging*, misalnya pada otak, jantung, tulang, dan otot, telah memberikan bukti bahwa miRNA memiliki peran fungsional dalam proses penuaan normal (23).

Penelitian menggunakan sampel populasi orang Indonesia terkait hubungan miRNA dengan penuaan kronologis

manusia telah dilakukan. Teridentifikasi perbedaan ekspresi 50 miRNA pada plasma darah 2 pasang kakek-cucu laki laki dari 2 famili etnik Jawa. Pada studi ini menunjukkan bahwa untuk pertama kali diidentifikasi hsa-miR-376c-3p dalam plasma darah yang mengalami peningkatan regulasi pada penuaan fisiologis (meningkat ekspresinya pada populasi orang tua) (24). Dari hasil *in silico* berdasarkan profil 50 miRNA pada 2 famili yang terdiri dari kakek (tua) dan cucu laki-laki (muda) etnik Jawa tersebut dapat diidentifikasi hsa-miR-331-3p yang diprediksi mengalami peningkatan regulasi pada penuaan kronologis berdasarkan profil perbedaan ekspresi miRNA plasma darah pada orang tua dan orang muda dari dua keluarga subjek. Berdasarkan analisis *in silico*, hsa-miR-331-3p diduga mentarget gen ERBB2 dan NRP2 yang diprediksi berperan dalam mekanisme penuaan kronologis dan mungkin mempengaruhi patogenesis kanker (25).

Peran dan pengaturan miRNA pada penuaan manusia berkaitan dengan sifat miRNA dan *hallmark* penuaan. Dengan kemajuan teknik bioinformatika, dapat diprediksi target gen dan jalur persinyalan yang diatur oleh miRNA. Perubahan epigenetik, penuaan seluler, dan perubahan komunikasi antar sel merupakan *hallmark* penuaan yang diduga berkaitan erat dengan peran miRNA dalam mempengaruhi penuaan.

Salah satu penyakit terkait penuaan yang dipengaruhi aktivitas miRNA adalah kanker. Kanker merupakan salah satu penyakit terkait penuaan yang masih menjadi masalah kesehatan di dunia dan Indonesia karena cukup tinggi prevalensi dan angka mortalitasnya (7). Seluruh sel tubuh berpotensi sebagai kanker. Kanker merupakan proliferasi sel secara terus

menerus dan tidak terkendali. Kanker adalah sel yang tumbuh secara terus-menerus secara tidak terkendali, tidak terbatas, dan abnormal dapat diakibatkan oleh lesi gen yang mengatur pembelahan, diferensiasi dan pertumbuhan sel. Sel kanker dapat melakukan invasi ke sel sekitarnya dan dapat metastasis sampai sel yang jauh letaknya. Metastasis sel kanker merupakan penyebab utama kematian pada penderita kanker (26).

Sekitar 50% gen manusia yang diregulasi oleh miRNA merupakan gen terkait tumor atau terletak pada lokus yang rapuh atau daerah genom terkait kanker. Deregulasi miRNA dalam sel tumor berkaitan dengan perkembangan tumor. Namun faktanya, beberapa miRNA dapat bertindak sebagai gen tumor (*oncogene*), dan yang lainnya dapat bertindak sebagai gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*). Yang menarik adalah beberapa miRNA dapat bertindak sebagai keduanya, tergantung pada jaringan tempat diekspresikan (27).

Dari berbagai penelitian telah di paparkan beberapa miRNA yang berkaitan dengan beberapa jenis kanker, misalnya miR p-27-5p, yang mentarget 3'-*untranslated region* (3'-UTR) dari mRNA *cyclin-dependent kinase 4* (CDK4) mRNA yang bersifat *down-regulation* ekspresi CDK4 dan menekan *retinoblastoma 1* (RB1) *protein phosphorylation* sehingga proliferasi sel terhambat pada kanker payudara. Pada kanker lambung telah diidentifikasi kandidat miR-130a dan miR-495 yang bersifat sebagai onkogenik. Eksperimen secara *in vitro* dengan penghambatan miR-22 atau pengaktifan miR-125b mengganggu migrasi dan potensi invasive sel kanker prostat (28).

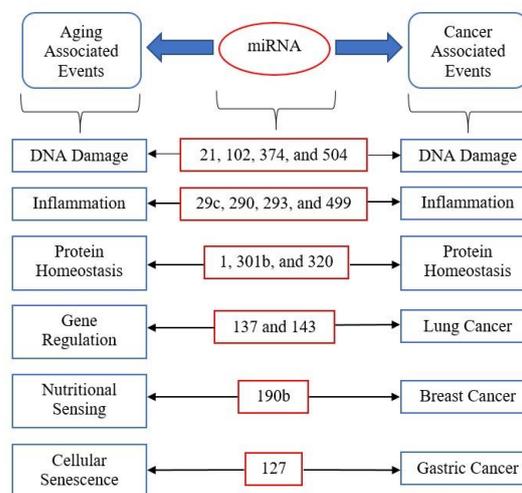
Hirschfeld dkk. menunjukkan miR-424, miR-423, dan miR-660 dalam sampel

urin mampu menjadi biomarker diagnostik dalam mendeteksi kanker payudara (29). Pada beberapa tahun terakhir telah diteliti mengenai beberapa gen yang diregulasi miRNA berhubungan dengan respon sel tumor terhadap obat kemoterapi. Sebagai contoh miR-136 yang langsung menarget gen Notch3 yang berfungsi sebagai onkogen pada kanker ovarium dapat meningkatkan sensitivasi ovarium yang resisten terhadap obat *paclitaxel* (PTX). Hal ini menunjukkan bahwa miR-136 mungkin merupakan penekan tumor dan faktor untuk pengaturan tumorigenesis dan kemoresistensi (30).

Wawasan tentang mekanisme komprehensif ekspresi miRNA dengan ekspresi genom secara luas dan prediksi targetnya diperoleh berdasarkan analisis *in silico* dengan bioinformatika, uji *in vitro*, dan *in vivo* pada berbagai kanker. Dengan demikian telah diidentifikasi bahwa mekanisme utama miRNA dan fungsi pengaturannya terhadap kanker tertentu bervariasi yaitu dapat berperan dalam proliferasi sel, diferensiasi, metastasis, angiogenesis dan sebagai *onco-miRNA* maupun penekan tumor (31).

Terlepas dari pengetahuan mengenai miRNA, mempelajari dan memahami kompleksitas miRNA dan semua faktor lain yang terlibat dalam memodulasi interaksinya dengan genom sangat penting dalam dunia kesehatan termasuk patogenesis penyakit. Terdapat kebutuhan yang mendesak dalam memperoleh terobosan baru untuk menerjemahkan biologi kanker pada aplikasi klinik. Oleh karena itu, perlu dikembangkan penelitian mengenai peran miRNA sebagai pengatur gen yang baru yang terlibat dalam diferensiasi dan metabolisme seluler termasuk penuaan dan patogenesis penyakit terkait penuaan, misalnya kanker. Regulasi

beberapa miRNA yang terkait penuaan dan kanker dapat di jelaskan dalam bagan pada **Gambar 3**.



**Gambar 3.** Regulasi peristiwa terkait penuaan dan kanker melalui miRNA tertentu. Kolom tengah menunjukkan miRNA yang mengatur masing-masing peristiwa terkait penuaan (kolom kiri) dan terkait kanker (kolom kanan)

Pada gambar bagan tersebut, miRNA tertentu dapat berperan dalam jalur persinyalan tertentu terkait penuaan pada beberapa *hallmark* penuaan yang kompatibel dalam pengaturan patogenesis jenis kanker tertentu (20).

## SIMPULAN

Melakukan studi yang berkaitan dengan penuaan manusia dan penyakit kanker pada tingkat seluler yang melibatkan miRNA sebagai pengatur ekspresi gen pada pasca transkripsi dapat membantu dalam memahami mekanisme penuaan dan patogenesis penyakit kanker. Regulasi dan peran miRNA dalam penuaan dan patogenesis penyakit kanker berkaitan dalam pengaturan ekspresi gen secara negatif yang terlibat dalam jalur persinyalan dan *hallmark* penuaan dan patogenesis kanker. Peran miRNA dalam

penuaan diharapkan dapat dikembangkan sebagai biomarker dan *anti-aging medicine*. Dalam penyakit kanker, miRNA dapat mengatur berbagai gen targetnya baik pada gen tumor (*oncogene*), gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*), gen yang terlibat dalam kemoresistensi, dan berperan sebagai biomarker. Namun hingga saat ini, masih terus diteliti untuk memperoleh kandidat miRNA yang berperan dalam mekanisme penuaan dan patogenesis kanker yang valid sehingga dapat diaplikasikan pada manusia.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya Jakarta, yang telah memberikan dukungan dalam melaksanakan tugas belajar sehingga penulis dapat memperoleh pengetahuan terbaru mengenai biologi sel penuaan.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak memiliki konflik kepentingan, afiliasi, atau koneksi dengan organisasi apapun yang berkaitan dengan isi naskah.

### REFERENSI

1. United Nations. World Population Ageing [Internet]. Economic and Social Affairs United Nations. 2020. 1–47 p. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7\\_6](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6)
2. Badan Pusat Statistik. Statistik Penduduk Lanjut Usia 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.bps.go.id/publication/2020/12/21/0fc023221965624a644c1111/statistik-penduduk-lanjut-usia-2020.html>
3. Kinser HE, Pincus Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process. *Hum Genet.* 2020 Mar;139(3):291–308.
4. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem medica.* 2019 Oct;29(3):30501.
5. Kumar S, Vijayan M, Bhatti JS, Reddy PH. MicroRNAs as Peripheral Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;146:47–94.
6. Meirson T, Gil-Henn H, Samson AO. Invasion and metastasis: the elusive hallmark of cancer. Vol. 39, *Oncogene.* England; 2020. p. 2024–6.
7. World Health Organization. Cancer in Indonesia 2020 country profile. 2020.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Riskesdas 2018. Jakarta; 2018.
9. Yan G, Shen JI, Harford R, Yu W, Nee R, Clark MJ, et al. Racial and Ethnic Variations in Mortality Rates for Patients Undergoing Maintenance Dialysis Treated in US Territories Compared with the US 50 States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Jan;15(1):101–8.
10. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(1):116–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442215000927>
11. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas.* 2020 Sep;139:6–11.

12. Rollandi GA, Chiesa A, Sacchi N, Castagnetta M, Puntoni M, Amaro A, et al. Biological Age versus Chronological Age in the Prevention of Age Associated Diseases. *OBM Geriatr.* 2019;
13. Saul D, Kosinsky RL. Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan;22(1).
14. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun;153(6):1194–217.
15. Schmauck-Medina T, Molière A, Lautrup S, Zhang J, Chlopicki S, Madsen HB, et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY).* 2022 Aug;14(16):6829–39.
16. Melzer D, Pilling LC, Ferrucci L. The genetics of human ageing. *Nat Rev Genet.* 2020 Feb;21(2):88–101.
17. Annese T, Tamma R, De Giorgis M, Ribatti D. microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Front Oncol.* 2020;10:581007.
18. Pulignani S, Andreassi MG. MicroRNAs and Congenital Heart Disease: Where Are We Now? Vol. 72, *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*. Spain; 2019. p. 7–9.
19. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:402.
20. Iswariya GT, Paital B, Padma PR, Nirmaladevi R. microRNAs: Epigenetic players in cancer and aging. *Front Biosci (Schol Ed).* 2019 Mar;11(1):29–55.
21. Wagner K-H, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients.* 2016 Jun;8(6).
22. Huan T, Chen G, Liu C, Bhattacharya A, Rong J, Chen BH, et al. Age-associated microRNA expression in human peripheral blood is associated with all-cause mortality and age-related traits. *Aging Cell.* 2018;17(1):1–10.
23. Eshkoor SA, Ghodsian N, Akhtari-Zavare M. MicroRNAs influence and longevity. *Egypt J Med Hum Genet.* 2022;23.
24. Ekowati A, Pramono ZAD, Soeselo D, Budiyo A, Astuti I, Mubarika S. hsa-miR-376c-3p in The Circulating Plasma is Upregulated in The Elderly Javanese Male When Compared to Their Younger Counterparts. *Indones Biomed J.* 2019 Dec 3;11:304–13.
25. Ekowati A, Soeselo D, William W, Nathania I. Identifikasi Perbedaan Ekspresi hsa-miR-331-3p di Plasma Darah Kelompok Usia Tua dan Muda: Peran dalam Mekanisme Penuaan. *eJournal Kedokt Indones.* 2022 Jun 15;10:26–32.
26. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016;1:15004.
27. Si W, Shen J, Zheng H, Fan W. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance [Internet]. Vol. 11, *Clinical epigenetics. Program of Innovative Cancer Therapeutics, Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Department of Surgery, First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang*

- University, 79 Qingchun Road, Hangzhou, 310003, Zhejiang Province, China.; 2019. p. 25. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/30744689>
28. Ji W, Sun B, Su C. Targeting MicroRNAs in Cancer Gene Therapy. *Genes (Basel)*. 2017 Jan;8(1).
  29. Hirschfeld M, Rucker G, Weiss D, Berner K, Ritter A, Jäger M, et al. Urinary Exosomal MicroRNAs as Potential Non-invasive Biomarkers in Breast Cancer Detection. *Mol Diagn Ther*. 2020 Feb 28;24.
  30. Jeong J-Y, Kang H, Kim TH, Kim G, Heo J-H, Kwon A-Y, et al. MicroRNA-136 inhibits cancer stem cell activity and enhances the anti-tumor effect of paclitaxel against chemoresistant ovarian cancer cells by targeting Notch3. *Cancer Lett*. 2017 Feb;386:168–78.
  31. Magouliotis DE, Karamolegkou AP, Zotos P-A, Tatsios E, Samara AA, Alexopoulou D, et al. Bioinformatic Analysis of the BCL-xL/BCL2L1 Interactome in Patients with Pancreatic Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Nov;58(11).