

ANALISIS EKSPRESI MMP1 PADA KARSINOMA PAYUDARA INVASIF DENGAN BIOINFORMATIKA MELALUI UALCAN: BIOMARKER PROGNOSTIK POTENSIAL

Ria Indah Pratami¹, Danang Prasetyaning Amukti^{*2}

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

² Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata, Yogyakarta, Indonesia

e-mail: ^{1*}danangpa@almaata.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara invasif (BRCA) merupakan penyebab utama kematian kanker pada wanita global. Matrix Metalloproteinase-1 (MMP1), enzim pemecah matriks ekstraseluler, diduga berperan dalam invasi dan metastasis BRCA. Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi MMP1 sebagai biomarker prognostik BRCA menggunakan pendekatan bioinformatika. Metode: Studi berbasis data TCGA ini menggunakan platform UALCAN untuk menganalisis ekspresi MMP1, metilasi promotor, dan hubungannya dengan parameter klinis. Analisis statistik meliputi uji-t, ANOVA, dan kurva Kaplan-Meier dengan uji log-rank (signifikansi $p < 0,05$). Hasil: Ekspresi MMP1 pada jaringan tumor 5 kali lebih tinggi daripada normal ($p < 0,001$), didukung hipometilasi promotor. Pasien dengan ekspresi tinggi MMP1 menunjukkan survival lebih buruk ($p = 0,0042$). Variasi signifikan terlihat berdasarkan ras (terburuk pada African-American), status menopause (terburuk post-menopause), dan subtipe molekuler (HER2+ dan triple-negatif). Kesimpulan: MMP1 terbukti sebagai biomarker prognostik potensial untuk BRCA dengan implikasi klinis dalam stratifikasi risiko dan terapi target. Temuan ini mendorong penelitian lanjutan untuk validasi klinis dan pengembangan terapi spesifik.

Kata kunci: MMP1, BRCA, biomarker prognostik, bioinformatika, metilasi DNA

ABSTRACT

Invasive breast cancer (BRCA) is a leading cause of cancer death in women globally. Matrix Metalloproteinase-1 (MMP1), an extracellular matrix-degrading enzyme, is suspected to play a role in BRCA invasion and metastasis. This study aimed to analyze the potential of MMP1 as a prognostic biomarker for BRCA using a bioinformatics approach. Methods: This TCGA data-driven study used the UALCAN platform to analyze MMP1 expression, promoter methylation, and its association with clinical parameters. Statistical analysis included t-test, ANOVA, and Kaplan-Meier curves with log-rank test (significance $p < 0.05$). Results: MMP1 expression in tumor tissue was 5-fold higher than normal ($p < 0.001$), supported by promoter hypomethylation. Patients with high MMP1 expression showed poorer survival ($p = 0.0042$). Significant variations were observed based on race (worst in African Americans), menopausal status (worst in postmenopausal women), and molecular subtype (HER2+ and triple-negative). Conclusion: MMP1 has been shown to be a potential prognostic biomarker for BRCA with clinical implications for risk stratification and targeted therapy. These findings encourage further research for clinical validation and the development of specific therapies.

Keywords: MMP1, BRCA, prognostic biomarker, bioinformatics, DNA methylation

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan di seluruh dunia (1,2). Salah satu subtipe yang paling agresif adalah *breast invasive carcinoma* (BRCA), yang ditandai oleh kemampuan sel tumor untuk menyusup ke jaringan sekitar dan bermetastasis ke organ jauh (3). Meskipun telah banyak kemajuan dalam deteksi dini dan terapi, heterogenitas biologis dari BRCA tetap menjadi tantangan besar dalam penanganan yang dipersonalisasi. Hal ini menyebabkan beberapa kelompok pasien mengalami prognosis yang buruk. Oleh karena itu, pencarian penanda molekuler yang andal sangat diperlukan untuk membantu dalam stratifikasi risiko pasien, prediksi perjalanan penyakit, dan penemuan target terapi baru (4).

Informasi Artikel:

Submitted: Juli 2025, Accepted: Juli 2025, Published: Agustus 2025

ISSN: 2715-3320 (media online), Website: <http://jurnal.umus.ac.id/index.php/jophus>

Matrix metalloproteinases (MMPs) merupakan keluarga enzim endopeptidase yang bergantung pada ion seng dan berperan penting dalam perombakan matriks ekstraseluler (ECM), perbaikan jaringan, serta berbagai proses fisiologis lainnya. Salah satu anggota keluarga ini, yaitu MMP1 (*Matrix Metalloproteinase-1*), memiliki kemampuan untuk mendegradasi kolagen interstisial, sehingga berperan dalam memfasilitasi invasi dan metastasis sel kanker(5,6). Ekspresi MMP1 yang berlebihan telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker, seperti kanker kolorektal, paru, dan ovarium, dan sering kali dikaitkan dengan perilaku tumor yang agresif serta prognosis yang buruk. Namun, dalam konteks kanker payudara, khususnya BRCA, peran prognostik dan pola ekspresi MMP1 masih belum sepenuhnya dipahami, terutama dalam kaitannya dengan berbagai sub tipe molekuler dan karakteristik klinis pasien (7).

Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan teknologi transcriptomic dan bioinformatika telah membuka jalan baru dalam riset kanker. Salah satu platform yang sangat berguna adalah UALCAN, yaitu situs web berbasis data dari *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* yang menyediakan analisis ekspresi gen secara komprehensif berdasarkan jenis kanker dan parameter klinis yang beragam(8,9). Dengan menggunakan UALCAN, peneliti dapat menganalisis perbedaan ekspresi gen target seperti MMP1 antara jaringan tumor dan jaringan normal, serta hubungan ekspresi tersebut dengan stadium tumor, status metastasis limfonodus, dan kelangsungan hidup pasien. Pendekatan ini memungkinkan pemahaman yang lebih dalam terhadap fungsi gen dalam konteks klinis dan memberikan potensi untuk identifikasi penanda molekuler yang relevan secara klinis(10,11).

Berdasarkan pentingnya peran biologis MMP1 dan urgensi klinis untuk meningkatkan stratifikasi risiko pada kanker payudara, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi profil ekspresi MMP1 pada BRCA dengan memanfaatkan platform UALCAN(8). Kami menganalisis perbedaan ekspresi MMP1 berdasarkan parameter klinis yang relevan serta mengkaji keterkaitannya dengan prognosis pasien. Temuan dari studi ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru mengenai peran prognostik MMP1 dalam karsinoma payudara invasif dan membuka peluang pemanfaatan MMP1 sebagai biomarker molekuler untuk mendukung pengambilan keputusan klinis dan pengembangan terapi yang lebih tepat sasaran.

METODE PENELITIAN

Sumber Data

Data ekspresi gen MMP1 pada pasien *breast invasive carcinoma* (BRCA) diperoleh dari platform bioinformatika UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>), yang memanfaatkan data RNA-seq dari proyek *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*. Platform ini menyediakan antarmuka interaktif untuk mengevaluasi ekspresi gen berdasarkan kategori klinis, termasuk jenis jaringan (normal vs. tumor), sub tipe molekuler, stadium tumor, status limfonodus, serta data kelangsungan hidup pasien(8).

Analisis Ekspresi Gen

Ekspresi mRNA dari gen MMP1 dibandingkan antara jaringan tumor dan jaringan normal dari pasien BRCA. Hasil ekspresi disajikan dalam bentuk boxplot dengan nilai ekspresi sebagai $\log_2(\text{TPM}+1)$. Uji statistik yang digunakan adalah Student's t-test untuk perbandingan dua kelompok, dan ANOVA satu arah untuk lebih dari dua kelompok. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik(12,13).

Analisis Kelangsungan Hidup (Survival Analysis)

UALCAN juga digunakan untuk menganalisis hubungan antara ekspresi MMP1 dan kelangsungan hidup pasien BRCA. Pasien dikelompokkan menjadi dua berdasarkan tingkat ekspresi MMP1 (rendah vs. tinggi) dan kurva kelangsungan hidup dianalisis menggunakan

metode Kaplan-Meier. Uji log-rank digunakan untuk menilai perbedaan yang signifikan antara kelompok, dengan nilai $p < 0,05$ sebagai batas signifikansi(8,14).

Visualisasi dan Interpretasi Data

Semua grafik dan hasil analisis diambil langsung dari UALCAN dan digunakan untuk interpretasi biologis dan klinis. Validasi silang data dilakukan dengan membandingkan temuan dengan literatur sebelumnya yang relevan untuk memastikan konsistensi dan signifikansi dari ekspresi MMP1 sebagai potensi penanda prognostik pada kanker payudara invasif.

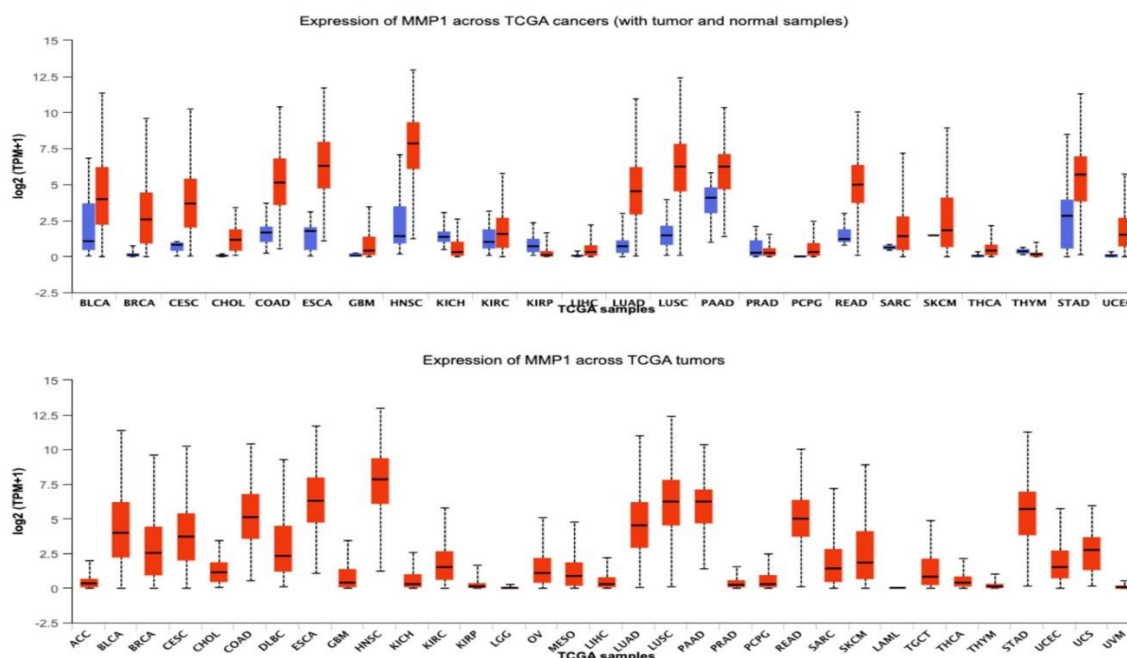
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Ekspresi MMP1 secara Pan-Kanker dan Spesifik pada BRCA Berdasarkan Data TCGA

Untuk mendapatkan gambaran umum ekspresi gen MMP1 pada berbagai jenis kanker, dilakukan analisis menggunakan data dari platform UALCAN yang berbasis TCGA. Gambar 1 menunjukkan perbandingan ekspresi MMP1 antara jaringan normal dan jaringan tumor dari berbagai jenis kanker (top panel), serta ekspresi MMP1 secara spesifik pada jaringan tumor dari berbagai jenis kanker (bottom panel). Pada panel atas (Gambar 1A), terlihat bahwa ekspresi MMP1 meningkat secara signifikan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal (COAD, READ), kepala dan leher (HNSC), paru-paru (LUAD, LUSC), lambung (STAD), serta karsinoma payudara invasif (BRCA). Khusus pada BRCA, terlihat bahwa ekspresi MMP1 pada jaringan tumor (kotak merah) jauh lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan normal (kotak biru), dengan distribusi ekspresi yang lebar, mengindikasikan adanya variasi ekspresi antarpasien.

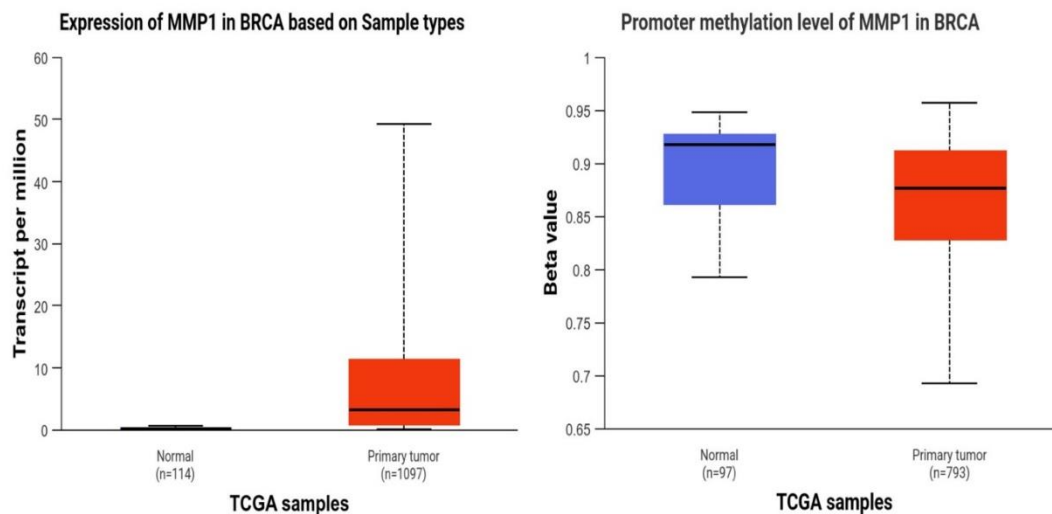
Panel bawah (Gambar 1B) memperlihatkan ekspresi MMP1 pada seluruh jaringan tumor dari berbagai jenis kanker. BRCA tetap menunjukkan ekspresi MMP1 yang relatif tinggi dibandingkan dengan beberapa jenis kanker lain seperti THYM, TGCT, dan UCS. Hal ini semakin memperkuat dugaan bahwa MMP1 berperan aktif dalam regulasi mikro-lingkungan tumor dan proses invasi pada kanker payudara invasif. Temuan ini mendasari analisis lebih lanjut yang difokuskan secara spesifik pada kanker payudara, terutama untuk mengevaluasi ekspresi MMP1 berdasarkan parameter klinis serta hubungannya dengan prognosis pasien (15).



Gambar 1. Ekspresi MMP1 pada berbagai jenis kanker.

Ekspresi dan Tingkat Metilasi Promotor MMP1 pada Jaringan Normal dan Tumor BRCA

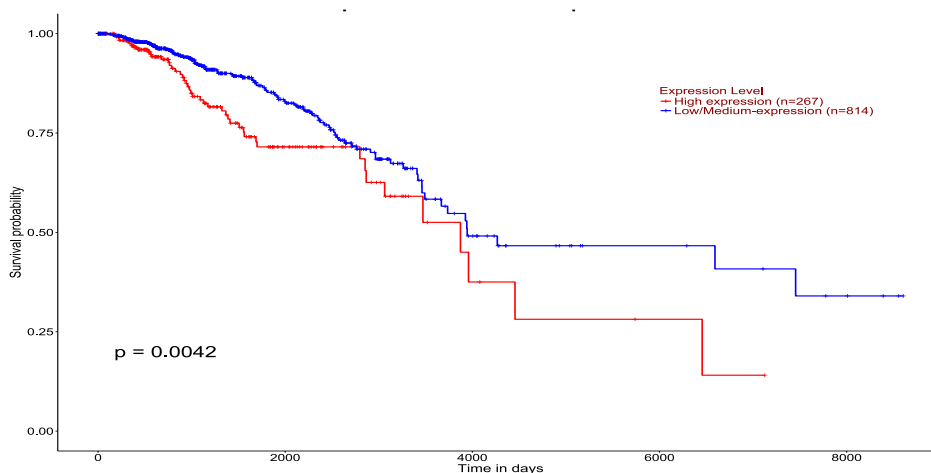
Analisis ekspresi MMP1 pada kanker payudara invasif (BRCA) berdasarkan jenis sampel (normal vs. tumor primer) menunjukkan perbedaan yang sangat mencolok. Seperti ditunjukkan pada Gambar 2A, ekspresi MMP1 pada jaringan tumor primer ($n = 1097$) meningkat signifikan dibandingkan dengan jaringan normal ($n = 114$). Rata-rata nilai ekspresi (TPM) pada jaringan tumor lebih dari 5 kali lipat lebih tinggi, dengan beberapa sampel bahkan menunjukkan nilai ekspresi di atas 50 TPM, sedangkan hampir seluruh jaringan normal memiliki ekspresi mendekati nol. Hal ini menunjukkan bahwa MMP1 mengalami overekspresi yang kuat pada jaringan kanker payudara, yang kemungkinan berkontribusi terhadap agresivitas dan progresivitas penyakit. Selanjutnya, dilakukan analisis terhadap tingkat metilasi promotor MMP1 (Gambar 2B). Hasil menunjukkan bahwa pada jaringan normal ($n = 97$), tingkat metilasi promotor cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan tumor ($n = 793$). Median nilai beta pada jaringan normal mendekati 0,92, sementara pada jaringan tumor nilainya menurun menjadi sekitar 0,87. Walaupun perbedaan ini tampak kecil secara numerik, secara biologis dapat berimplikasi besar karena metilasi promotor berperan penting dalam menghambat transkripsi gen. Penurunan metilasi pada jaringan tumor mengindikasikan adanya hipometilasi promotor, yang berpotensi menyebabkan aktivasi transkripsi MMP1. Secara keseluruhan, data ini mendukung hipotesis bahwa hipometilasi promotor MMP1 pada kanker payudara berkaitan erat dengan peningkatan ekspresi gen tersebut, yang selanjutnya dapat berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler dan meningkatkan invasi serta metastasis sel kanker (16).



Gambar 2. Ekspresi dan metilasi promotor MMP1 pada BRCA.

Hubungan Ekspresi MMP1 dengan Prognosis Pasien Kanker Payudara

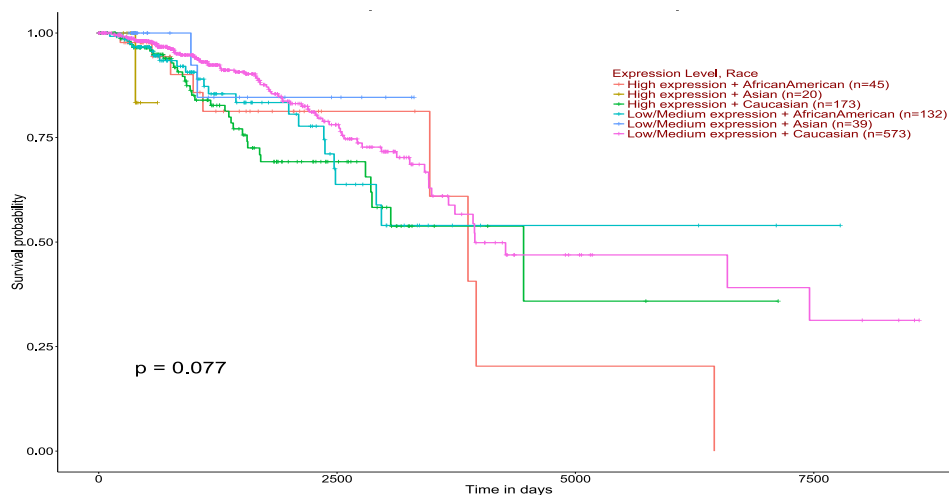
Untuk mengevaluasi dampak ekspresi MMP1 terhadap prognosis pasien kanker payudara (BRCA), dilakukan analisis kelangsungan hidup (survival analysis) menggunakan data dari UALCAN. Kaplan-Meier survival curve (Gambar 3) menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok dengan ekspresi tinggi MMP1 dan kelompok dengan ekspresi rendah/edang. Pasien dengan ekspresi tinggi MMP1 ($n = 267$) memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang memiliki ekspresi rendah atau sedang ($n = 814$). Kurva menunjukkan bahwa seiring berjalannya waktu, probabilitas kelangsungan hidup pada kelompok dengan ekspresi tinggi menurun lebih cepat. Nilai p yang dihasilkan dari analisis log-rank adalah 0,0042, menunjukkan bahwa perbedaan ini bersifat statistik signifikan. Temuan ini mengindikasikan bahwa overekspresi MMP1 tidak hanya terlibat dalam proses biologis kanker seperti invasi dan metastasis, tetapi juga dapat berfungsi sebagai faktor prognostik negatif dalam kanker payudara. Oleh karena itu, MMP1 berpotensi digunakan sebagai biomarker prognostik untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko lebih tinggi terhadap kematian akibat kanker payudara, serta membuka peluang untuk pendekatan terapi yang lebih tepat sasaran(16).



Gambar 3. Effect of MMP1 expression level on BRCA patient survival.

Pengaruh Ekspresi MMP1 dan Ras terhadap Kelangsungan Hidup Pasien Kanker Payudara

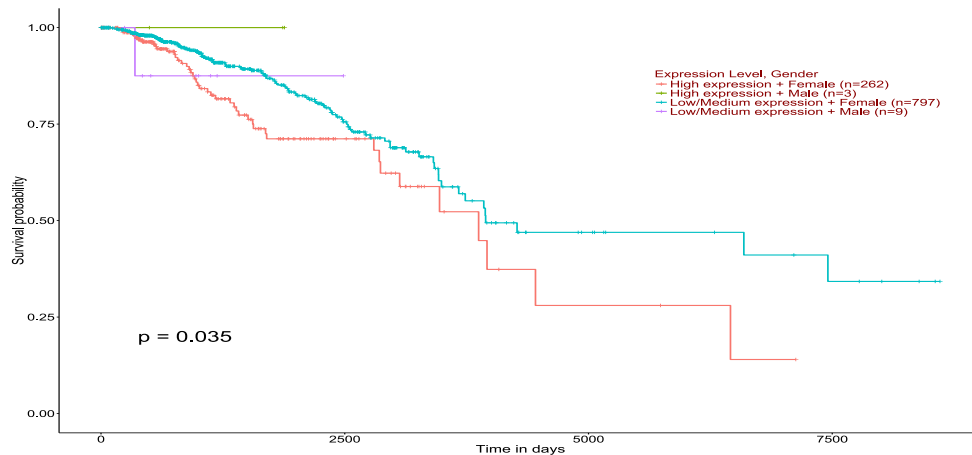
Analisis lebih lanjut dilakukan untuk mengevaluasi interaksi antara tingkat ekspresi MMP1 dan faktor rasial terhadap kelangsungan hidup pasien kanker payudara (BRCA). Kaplan-Meier survival curve (Gambar 4) menggambarkan stratifikasi pasien berdasarkan ekspresi MMP1 (tinggi vs. rendah/sedang) serta kategori ras (African-American, Asian, dan Caucasian). Hasilnya menunjukkan bahwa pasien African-American dengan ekspresi tinggi MMP1 ($n = 45$) memiliki probabilitas kelangsungan hidup paling rendah dibanding kelompok lainnya. Di sisi lain, pasien Caucasian dengan ekspresi rendah/sedang MMP1 ($n = 573$) menunjukkan survival rate terbaik. Pasien Asia, meskipun jumlahnya kecil ($n = 20$ dan $n = 39$), cenderung memiliki pola survival yang lebih baik pada kelompok ekspresi rendah/sedang. Namun, nilai $p = 0.077$ menunjukkan bahwa perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik, meskipun terlihat tren klinis yang penting. Hal ini mungkin disebabkan oleh ukuran sampel yang kecil dalam beberapa subkelompok (terutama pasien Asia dengan ekspresi tinggi), sehingga berpotensi mempengaruhi kekuatan statistik. Secara keseluruhan, hasil ini mengindikasikan bahwa ras dapat menjadi faktor modulator dalam pengaruh ekspresi MMP1 terhadap prognosis pasien BRCA. Studi dengan kohort yang lebih besar dan representatif dari setiap ras diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini (16).



Gambar 4. *Effect of MMP1 expression level & Race on BRCA patient survival.*

Hubungan Ekspresi MMP1, Jenis Kelamin, dan Prognosis Pasien BRCA

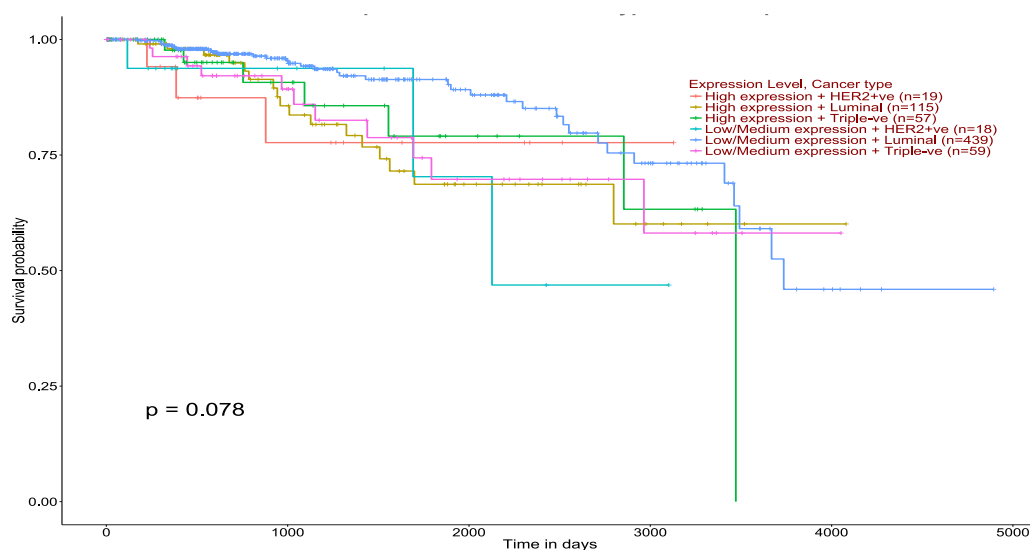
Hasil analisis Kaplan-Meier mengungkapkan bahwa ekspresi tinggi gen *MMP1* berhubungan dengan penurunan probabilitas survival secara signifikan pada pasien kanker payudara (BRCA), khususnya pada kelompok wanita ($p = 0.035$). Pasien perempuan dengan ekspresi tinggi *MMP1* memiliki laju kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan ekspresi rendah/sedang, baik laki-laki maupun perempuan. Secara biologis, *MMP1* berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler dan telah diketahui mendukung proses invasi dan metastasis sel kanker. Ekspresi berlebih dari *MMP1* dapat meningkatkan pergerakan sel tumor dan memfasilitasi penyebaran sel kanker ke jaringan sekitar atau sistemik. Hal ini konsisten dengan penurunan survival yang diamati pada pasien dengan ekspresi tinggi. Menariknya, efek negatif *MMP1* terhadap prognosis tampak lebih nyata pada pasien perempuan, sementara data dari pasien laki-laki masih terbatas ($n = 12$). Meskipun demikian, hasil ini mengindikasikan adanya kemungkinan interaksi antara ekspresi *MMP1* dan faktor hormonal atau epigenetik spesifik gender yang dapat mempengaruhi progresi kanker payudara.



Gambar 5. *Effect of MMP1 expression level & gender on BRCA patient survival.*

Pengaruh Ekspresi MMP1 dan Subtipe Molekuler terhadap Kelangsungan Hidup Pasien BRCA

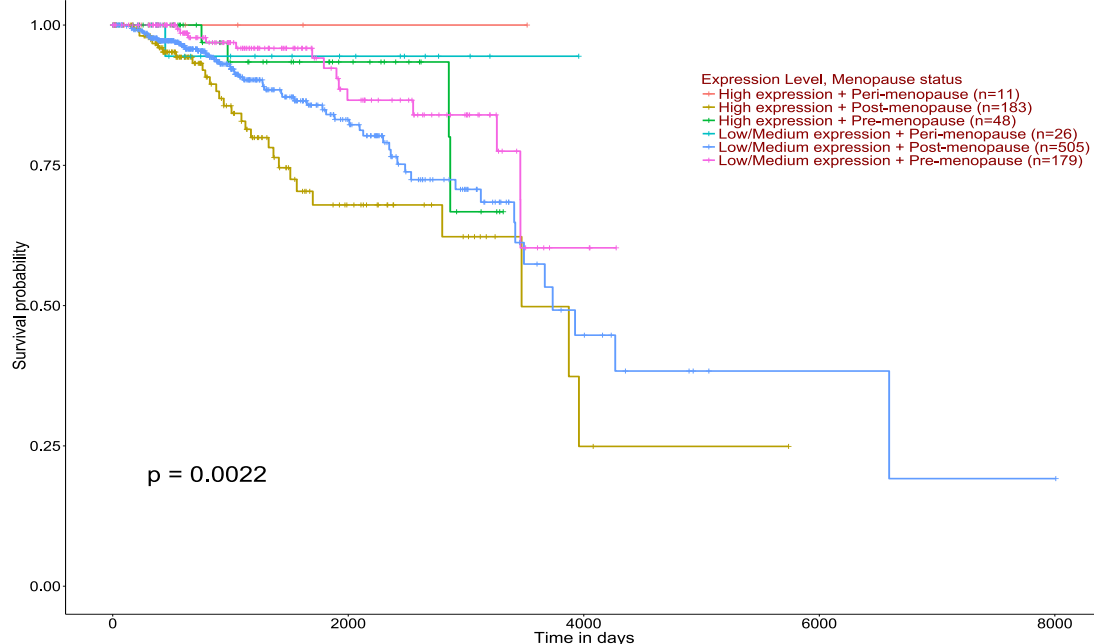
Analisis kelangsungan hidup lebih lanjut dilakukan untuk mengevaluasi interaksi antara tingkat ekspresi MMP1 dan subtipe molekuler kanker payudara (Gambar 6). Pasien dikelompokkan berdasarkan ekspresi MMP1 (tinggi vs. rendah/sedang) dan subtipe kanker, yaitu HER2-positif (HER2+), triple-negatif (Triple-), dan luminal. Hasil menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi tinggi MMP1 cenderung memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok ekspresi rendah/sedang, terutama pada subtipe HER2+ (n=15) dan Triple- (n=157). Namun, nilai $p = 0.078$ mengindikasikan bahwa perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik ($p < 0,05$), meskipun terdapat tren klinis yang relevan. Pada subtipe luminal, kelompok dengan ekspresi rendah/sedang MMP1 (n=438) mendominasi sampel, mencerminkan prevalensi subtipe ini dalam populasi BRCA. Meskipun ukuran sampel kecil pada kelompok HER2+ dengan ekspresi tinggi (n=15) mungkin mengurangi kekuatan statistik, pola yang teramati konsisten dengan literatur sebelumnya yang menghubungkan ekspresi MMP1 dengan agresivitas tumor. Temuan ini menunjukkan bahwa MMP1 mungkin berperan dalam prognosis buruk pada subtipe HER2+ dan Triple-, tetapi diperlukan validasi lebih lanjut dengan kohort yang lebih besar atau analisis multivariat untuk mengontrol faktor-faktor seperti usia, stadium, dan terapi(17,18).



Gambar 6. *Effect of MMP1 expression level & cancer on BRCA patient survival.*

Pengaruh Ekspresi MMP1 dan Status Menopause terhadap Kelangsungan Hidup Pasien BRCA

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi MMP1 dan status menopause memiliki pengaruh signifikan terhadap kelangsungan hidup pasien kanker payudara (BRCA), dengan nilai $p = 0,0022$ yang menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik. Pasien dengan ekspresi MMP1 tinggi cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok ekspresi rendah/sedang, terutama pada kelompok post-menopause ($n=183$) dan pre-menopause ($n=48$). Kelompok peri-menopause dengan ekspresi tinggi ($n=11$) juga menunjukkan tren serupa, meskipun jumlah sampelnya relatif kecil. Temuan ini mengindikasikan bahwa MMP1 mungkin berperan penting dalam progresivitas kanker payudara, terlepas dari status hormonal pasien, meskipun efeknya tampak lebih nyata pada pasien post-menopause. Secara klinis, hasil ini menegaskan potensi MMP1 sebagai biomarker prognostik, khususnya untuk pasien post-menopause, di mana ekspresi tinggi dapat menjadi penanda risiko yang lebih besar. Selain itu, temuan ini juga menyoroti perlunya pendekatan terapi yang berbeda berdasarkan status menopause, seperti penggunaan inhibitor MMP1 atau terapi yang menargetkan mikro-lingkungan tumor. Namun, keterbatasan penelitian ini meliputi ketidakseimbangan jumlah sampel, terutama pada kelompok peri-menopause, serta kurangnya kontrol terhadap faktor-faktor seperti terapi hormon atau komorbiditas. Oleh karena itu, studi lanjutan dengan kohort yang lebih besar dan analisis multivariat diperlukan untuk memvalidasi temuan ini serta mengeksplorasi mekanisme biologis yang mendasari hubungan antara MMP1, status menopause, dan prognosis pasien BRCA(16).



Gambar 7. Effect of MMP1 expression level & menopause on BRCA patient survival.

Pembahasan

Hasil penelitian ini memberikan bukti kuat bahwa ekspresi MMP1 berperan penting dalam agresivitas dan prognosis kanker payudara invasif (BRCA). Analisis berbasis data TCGA melalui platform UALCAN menunjukkan bahwa ekspresi MMP1 pada jaringan tumor BRCA secara signifikan lebih tinggi dibandingkan jaringan normal, dengan beberapa sampel tumor bahkan menunjukkan peningkatan lebih dari 50 kali lipat. Temuan ini sejalan dengan peran biologis MMP1 sebagai enzim yang mendegradasi kolagen interstisial dalam matriks ekstraseluler (ECM), sehingga memfasilitasi invasi sel kanker dan metastasis. Lebih lanjut,

analisis metilasi promotor MMP1 mengungkapkan adanya hipometilasi pada jaringan tumor, yang berkorelasi dengan peningkatan ekspresi gen. Hal ini menunjukkan bahwa regulasi epigenetik, khususnya metilasi DNA, mungkin menjadi mekanisme kunci dalam aktivasi MMP1 pada BRCA(16,19). Korelasi negatif antara ekspresi MMP1 yang tinggi dan kelangsungan hidup pasien semakin memperkuat dugaan bahwa MMP1 bukan hanya penanda biologis, tetapi juga faktor prognostik yang dapat membantu mengidentifikasi pasien dengan risiko progresi penyakit lebih tinggi. Dengan demikian, temuan ini mendukung hipotesis bahwa MMP1 dapat berfungsi sebagai biomarker molekuler yang berharga dalam stratifikasi risiko dan prediksi respons terapi pada pasien BRCA(20).

Penelitian ini juga mengungkap variasi ekspresi MMP1 berdasarkan karakteristik klinis dan demografis pasien, yang dapat memiliki implikasi penting dalam pendekatan terapi yang lebih personalisasi. Misalnya, pasien African-American dengan ekspresi MMP1 tinggi cenderung memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan kelompok ras lain, meskipun signifikansi statistiknya terbatas karena ukuran sampel yang tidak seimbang(17). Temuan ini menarik karena menunjukkan bahwa faktor genetik atau lingkungan terkait ras mungkin memodulasi pengaruh MMP1 terhadap progresi kanker. Selain itu, ekspresi MMP1 yang tinggi pada pasien perempuan, terutama yang telah memasuki masa post-menopause, dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup yang lebih tajam dibandingkan pada laki-laki atau pasien pre-menopause. Hal ini menunjukkan adanya interaksi potensial antara MMP1 dan faktor hormonal, yang dapat memengaruhi mikro-lingkungan tumor. Pada tingkat molekuler, sub tipe HER2-positif dan triple-negatif menunjukkan tren hubungan negatif antara ekspresi MMP1 tinggi dan kelangsungan hidup, meskipun diperlukan studi lebih lanjut untuk memastikan signifikansi klinisnya. Temuan ini memperkuat pentingnya mempertimbangkan heterogenitas pasien dalam penerapan MMP1 sebagai biomarker, sekaligus membuka peluang untuk pengembangan terapi yang lebih spesifik berdasarkan profil ekspresi gen dan karakteristik individu pasien(16).

Dari perspektif translasi klinis, penelitian ini menawarkan wawasan berharga tentang potensi MMP1 sebagai target terapi baru maupun alat prognostik dalam manajemen BRCA. Tingginya ekspresi MMP1 pada tumor dibandingkan jaringan normal, serta kaitannya dengan prognosis buruk, menunjukkan bahwa inhibisi selektif terhadap MMP1 atau jalur pensinyalannya dapat menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan, terutama untuk pasien dengan ekspresi MMP1 tinggi(21). Namun, tantangan utama dalam pengembangan terapi berbasis MMP1 adalah spesifisitasnya, mengingat keluarga MMP terlibat dalam berbagai proses fisiologis. Selain itu, temuan mengenai perbedaan ekspresi MMP1 berdasarkan ras, jenis kelamin, dan status menopause menyoroti pentingnya pendekatan presisi dalam pengobatan kanker payudara. Misalnya, pasien post-menopause atau dari kelompok ras tertentu mungkin mendapat manfaat lebih dari terapi yang menargetkan MMP1(16). Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, seperti ketidakseimbangan ukuran sampel pada subkelompok tertentu dan kurangnya analisis multivariat untuk mengontrol faktor perancu seperti usia, stadium tumor, atau regimen pengobatan. Oleh karena itu, studi lanjutan dengan kohort lebih besar, integrasi data multi-omics, dan uji fungsional in vitro/in vivo diperlukan untuk memvalidasi temuan ini serta mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari peran MMP1 dalam kanker payudara. Secara keseluruhan, penelitian ini tidak hanya memperkaya pemahaman tentang peran MMP1 dalam BRCA tetapi juga memberikan dasar untuk pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih personalisasi di masa depan.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis bioinformatika menggunakan data TCGA melalui platform UALCAN, penelitian ini menyimpulkan bahwa MMP1 merupakan gen yang berperan penting dalam kanker payudara invasif (BRCA). Ekspresi MMP1 secara signifikan lebih tinggi pada

jaringan tumor dibandingkan jaringan normal, dengan peningkatan lebih dari 5 kali lipat, dan didukung oleh mekanisme hipometilasi promotor yang mengaktivasi transkripsi gen. Tingginya ekspresi MMP1 berkorelasi dengan prognosis buruk, di mana pasien dengan ekspresi tinggi menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih rendah, menjadikannya sebagai biomarker prognostik potensial. Variasi ekspresi MMP1 berdasarkan faktor klinis seperti ras, jenis kelamin, sub tipe molekuler, dan status menopause mengindikasikan bahwa MMP1 mungkin terlibat dalam mekanisme penyakit yang berbeda pada subkelompok pasien tertentu. Pasien African-American dan post-menopause dengan ekspresi MMP1 tinggi cenderung memiliki prognosis lebih buruk, sementara sub tipe HER2-positif dan triple-negatif menunjukkan tren serupa. Temuan ini menegaskan perlunya pendekatan terapi yang lebih personalisasi dengan mempertimbangkan profil ekspresi MMP1 dan karakteristik pasien. Secara keseluruhan, penelitian ini mendukung potensi MMP1 sebagai target terapi dan alat prognostik dalam manajemen BRCA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Avery A, Alden J, Kramish C, Caballero C, Wright-Void C, Bruner ET. The pathologic diagnosis of carcinoma in various tissues. *Adv Cancer Res.* 2022;154:1-14. doi: 10.1016/bs.acr.2022.03.001. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35459466.
2. Caglevic C, Anabalón J, Soza C, Milla E, Gaete F, Carrasco AM, Panay S, Gallardo C, Mahave M. Triple-negative breast cancer: the reality in Chile and in Latin America. *Ecancermedicalscience.* 2019 Jan 22;13:893. doi: 10.3332/ecancer.2019.893. PMID: 30792810; PMCID: PMC6372297.
3. Olea-Flores M, Juárez-Cruz JC, Mendoza-Catalán MA, Padilla-Benavides T, Navarro-Tito N. Signaling Pathways Induced by Leptin during Epithelial–Mesenchymal Transition in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 6;19(11):3493. doi: 10.3390/ijms19113493. PMID: 30404206; PMCID: PMC6275018.
4. Le Du F, Moati E, Vaflard P, Bailleux C, Pierga JY, Dieras V. La prise en charge des cancers du sein triple négatifs : état actuel et perspectives [Triple negative breast cancer: Current status and perspectives]. *Bull Cancer.* 2025 Jan;112(1):82-99. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2024.09.002. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39510910.
5. Kou L, Jiang X, Lin X, Huang H, Wang J, Yao Q, Chen R. Matrix Metalloproteinase Inspired Therapeutic Strategies for Bone Diseases. *Curr Pharm Biotechnol.* 2021;22(4):451-467. doi: 10.2174/1389201021666200630140735. PMID: 32603279.
6. Mustafa S, Koran S, AlOmair L. Insights Into the Role of Matrix Metalloproteinases in Cancer and its Various Therapeutic Aspects: A Review. *Front Mol Biosci.* 2022 Sep 29;9:896099. doi: 10.3389/fmolb.2022.896099. PMID: 36250005; PMCID: PMC9557123.
7. Mao S, Xia A, Tao X, Ye D, Qu J, Sun M, Wei H, Li G. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological roles of matrix metalloproteinase-1 (MMP1) in human tumors. *Front Oncol.* 2023 Jan 13;12:1089550. doi: 10.3389/fonc.2022.1089550. PMID: 36727076; PMCID: PMC9885257.
8. Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, Varambally S. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia.* 2017 Aug;19(8):649-658. doi: 10.1016/j.neo.2017.05.002. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28732212; PMCID: PMC5516091.

9. Amukti DP, Wazni AR, Irham LM, Sulistyani N, Ma'ruf M, Adikusuma W, Sarasmita MA, Khairi S, Purwanto BD, Suyatni S, Siswanto LM. Identifying pathogenic variants associated with Alzheimer by integrating genomic databases and bioinformatics approaches. InE3S Web of Conferences 2024 (Vol. 501, p. 01021). EDP Sciences.
10. Irham LM, Amukti DP, Adikusuma W, Singh D, Chong R, Basyuni M, et al. Applied of bioinformatics in drug discovery and drug development: bioinformatic analysis 1996-2024. In: BIO Web of Conferences. EDP Sciences; 2025.
11. Chandrashekar DS, Karthikeyan SK, Korla PK, Patel H, Shovon AR, Athar M, Netto GJ, Qin ZS, Kumar S, Manne U, Creighton CJ, Varambally S. UALCAN: An update to the integrated cancer data analysis platform. *Neoplasia*. 2022 Mar;25:18-27. doi: 10.1016/j.neo.2022.01.001. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35078134; PMCID: PMC8788199.
12. Irham LM, Amukti DP, Adikusuma W, Singh D, Chong R, Basyuni M, et al. Applied of bioinformatics in drug discovery and drug development: bioinformatic analysis 1996-2024. In: BIO Web of Conferences. EDP Sciences; 2025.
13. Gumelar G, Ulfa MM, Amukti DP, Irham LM, Yuliani S, Adikusuma W, et al. Harnessing Genomic and Bioinformatic Data to Broaden Understanding of Leukaemia Across Continents. *Scripta Medica (Banja Luka)*. 2024 Nov 1;55(6):717–25.
14. Prasetyaning Amukti D, Indah Pratami R, Gumelar G. Tinjauan Literatur tentang Hubungan Mutasi Genetik dengan Resistensi Obat pada Mycobacterium Tuberculosis. *Journal of Pharmacy and Halal Studies* [Internet]. 2024 Nov 28;2(1):6–12. Available from: <https://journal.eduscience.co.id/index.php/JPHS/article/view/18>
15. Dai L, Mugaanyi J, Cai X, Dong M, Lu C, Lu C. Comprehensive bioinformatic analysis of MMP1 in hepatocellular carcinoma and establishment of relevant prognostic model. *Sci Rep*. 2022 Aug 10;12(1):13639. doi: 10.1038/s41598-022-17954-x. PMID: 35948625; PMCID: PMC9365786.
16. Xi C, Song Z, Cui Q, Zhao Y, Li K, Kang H. Elevated MMP1 Expression in Carcinoma-Associated Fibroblasts of Breast Cancer Contributes to Tumor Progression and Unfavorable Prognosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2024 Jan;54(1):66-75. PMID: 38514057.
17. Tian R, Li X, Gao Y, Li Y, Yang P, Wang K. Identification and validation of the role of matrix metalloproteinase-1 in cervical cancer. *Int J Oncol*. 2018 Apr;52(4):1198-1208. doi: 10.3892/ijo.2018.4267. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29436615; PMCID: PMC5843389.
18. Poorolajal J, Nafissi N, Akbari ME, Mahjub H, Esmailnasab N, Babaee E. Breast Cancer Survival Analysis Based on Immunohistochemistry Subtypes (ER/PR/HER2): a Retrospective Cohort Study. *Arch Iran Med*. 2016 Oct;19(10):680-686. PMID: 27743431.
19. Amukti DP, Irham LM, Surono S, Adikusuma W, Chong R, El Khair R, et al. Genomic variants and epidemiology of atherosclerosis – worldwide correlation analysis and utilization of atherosclerosis gene variants for identification of drug target candidates with bioinformatics approach. *Bulgarian Cardiology* [Internet]. 2024 Dec 31;30(4):108–20. Available from: <https://journal.bgcario.org/article/145391/>
20. Cheng X, Li Z, Jia X, Fan Z, He Q, Zhuang Z. TPD52 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target for ER+/PR+/HER2+ breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2024 Jun;13(3):33. doi: 10.21037/cco-23-156. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38859601.
21. Qi T, Hu Y, Wan J, Zhao B, Xiao J, Liu J, Cheng Y, Wu H, Lv Y, Ji F. Glioma-associated oncogene homolog 1 in breast invasive carcinoma: a comprehensive bioinformatic analysis and

experimental validation. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Oct 17;12:1478478. doi: 10.3389/fcell.2024.1478478. PMID: 39483334; PMCID: PMC11524909.