

Analysis of *BRCA1* Gene Character in Families with a History of Breast Cancer

Analisis Karakter Gen *BRCA1* Pada Keluarga Dengan Riwayat Kanker Payudara

Baiti Jennah¹⁾, Miftahul Mushlih^{*,1)}

¹⁾Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: mif.mushlih@umsida.ac.id

Abstract. *Breast cancer is a type of cancer that is often found in women worldwide and is the second leading cause of death in women after lung cancer. The purpose of this study is to determine the inheritance of the BRCA1 gene in families with a history of breast cancer. This study used a descriptive correlative research design. The sample used was a family sample suspected of having a hereditary history of breast cancer as evidenced by interviews and pedigree analysis. The results showed that in family 1, 2 individuals of the second generation experienced mutations at different points, namely del3280C and del2805A. Mutations also occurred in individual members of family 2, the individual experienced a mutation at point C2612T where the individual had been diagnosed with breast cancer, and this occurred due to inheritance from the first family generation (mother) which was inherited by her children. Based on the results of the BRCA1 gene analysis study on 3 samples from 3 families, it can be concluded that 2 family members from family 1 and 1 family member from family 2 were identified as having BRCA 1 gene mutations. Mutations occurred at the points del2805A, del3280C, and C2612T.*

Keywords - Breast Cancer; *BRCA1* gene; conventional PCR; Sequencing

Abstrak. *Kanker payudara merupakan jenis kanker yang banyak di jumpai pada wanita di seluruh dunia dan menjadi urutan kedua penyebab kematian pada wanita setelah kanker paru. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui keterwarisan gen BRCA1 pada keluarga dengan Riwayat kanker payudara. Pada penelitian ini menggunakan desain penelitian descriptive correlative. Sampel yang digunakan ialah sampel keluarga yang diduga memiliki riwayat keturunan kanker payudara yang di buktikan dari tindakan wawancara dan analisis pedigree. Hasil menunjukkan Pada keluarga 1, 2 individu generasi ke 2 mengalami mutasi titik yang berbeda yaitu titik del3280C dan del2805A, Mutasi juga terjadi pada individu anggota keluarga 2, individu tersebut mengalami mutasi pada titik C2612T dimana individu tersebut sudah terdiagnosa mengalami kanker payudara, dan ini terjadi karena pewarisan dari generasi keluarga pertama (ibu) yang di warisi keanak-anaknya. Berdasarkan Hasil penelitian analisis gen BRCA1 pada 3 sampel dari 3 keluarga dapat disimpulkan 2 anggota keluarga dari keluarga 1 dan 1 anggota keluarga dari keluarga 2 teridentifikasi terdapat mutasi gen BRCA 1. Mutasi terjadi pada titik del2805A, del3280C, dan C2612T.*

Kata Kunci – Kanker Payudara; gen *BRCA1*; PCR konvensional; Skuensing

I. PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya sel-sel abnormal yang tumbuh tidak terkendali dan mempunyai kemampuan menyerang serta berpindah antar sel dan jaringan tubuh. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui keterwarisan gen *BRCA1* pada keluarga dengan riwayat kanker payudara. Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* mencantumkan kanker sebagai salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia[1]. Salah satu jenis kanker yang paling umum terjadi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara, mengalahkan kanker serviks yang berkontribusi sebesar 24% [2] Menurut Profil Statistik Kesehatan 2023 yang di terbitkan oleh Badan Pusat Statistik Indonesia, prevalensi penyakit kanker di negara Indonesia mengalami peningkatan, terutama pada kanker payudara ialah sekitar 66.37 kasus [3]

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang banyak dijumpai pada wanita di seluruh dunia dan menjadi urutan kedua penyebab kematian pada wanita setelah kanker paru[4]. Kanker payudara dibagi menjadi 2 kategori yaitu Kanker payudara keluarga atau familial yang terjadi karena adanya riwayat genetik dan kanker payudara sporadik ini dapat terjadi karena adanya faktor tertentu [2]. Pada jenis kanker ini penderita biasanya mengalami keluhan seperti adanya benjolan pada daerah payudara bilateral atau unilateral terasa nyeri maupun tidak nyeri[5]. Benjolan merupakan tanda awal terjadinya kanker payudara, terjadi karena adanya pertumbuhan sel pada jaringan payudara yang membelah tanpa terkendali sehingga dapat menyebabkan munculnya benjolan, sebagian besar bermula di lobulus maupun saluran yang menghubungkan lobulus ke puting[6]

Mutasi gen yang berkorelasi pada kanker payudara keluarga ialah gen *BRCA1* (*Breast Cancer 1*) [7]. *BRCA1* terletak pada kromosom 17q21 atau terletak pada lengan pendek (p) dari kromosom 17 di lokasi 17q21.31 yang mengandung protein domain multi-fungsi [8]. Mutasi pada gen *BRCA1* terdapat pada setiap sel di dalam tubuh dan diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Oleh karena itu mutasi ini dikaitkan dengan kanker payudara familial atau kanker payudara keluarga. Akan tetapi tidak semua orang yang mewarisi gen *BRCA1* akan berkembang menjadi kanker. Selain faktor keturunan genetik, faktor lingkungan dan gaya hidup juga berpengaruh terhadap risiko riwayat kanker pada seseorang [9]. Pada kanker payudara mutasi gen *BRCA1* sebagian besar dapat menyebabkan produksi protein *BRCA1* yang tidak normal atau pendek sehingga mencegah pembuatan protein apapun dari salinan gen. Sehingga protein yang tersedia sedikit dimana fungsi protein ini dapat membantu perbaikan DNA yang rusak dan memperbaiki mutasi gen lain yang terjadi. Dan ketika mutasi ini terjadi dapat memicu sel akan tumbuh, sel membelah dengan tidak terkendali sehingga membentuk tumor [10]. Pada penelitian di negara Yordania dapat disimpulkan bahwa mutasi positif pada gen *BRCA1* menjadi salah satu penyebab terjadinya kanker payudara oleh karena itu diperlukan layanan kanker payudara seperti konseling genetik dan skrining genetik dini dan dijelaskan pada penelitian sebelumnya pembawa gen *BRCA1* yang positif memiliki risiko yang tinggi untuk terkena kanker payudara, yaitu sebanyak 72% [11].

Hasil sequencing pada penelitian Farid Cherbal di laboratorium biologi molekuler Universitas Ilmu Pengetahuan dan Teknologi “Houari Boumediene” kota Alergia, di dapatkan hasil sequencing pada gen *BRCA1* sebagai berikut c.442-34C>T, c.1067A>G, c.2077G>A, c.2082C>T, c.2311T>C, c.2521C>T, c.2612>CT, c.2733A>G, c.3133A>G, c.3119G>A, c.3418A>G, c.3548A>G, c.4308T>C, dan c.4837A>G, yang dimana varian sequencing ini dengan ekson yang berbeda-beda [12].

II. METODE

Pada penelitian ini menggunakan desain penelitian *descriptive eksplorative* yang dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo di Bulan September 2024 hingga Januari 2025. Sampel yang digunakan ialah sampel keluarga yang diduga memiliki riwayat keturunan kanker payudara yang dibuktikan dari tindakan wawancara dan analisis pedigree atau analisis silsilah keluarga dengan riwayat turunan kanker payudara. *Ethical Clearance* disetujui oleh Universitas Airlangga dengan nomor sertifikat 0927/HRECC.FODM//VIII/2024. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dengan subjek populasi pada keluarga yang memiliki riwayat keturunan/genetik kanker payudara.

Sampel yang digunakan pada penelitian menggunakan sampel darah vena dengan menggunakan teknik makrosampling sebanyak 3cc. Pengambilan sampel dilakukan di rumah keluarga yang memiliki riwayat kanker payudara. Sebelum pengambilan sampel dilakukan tindakan wawancara untuk memperoleh data silsilah keluarga untuk mendeteksi keterwarisan gen *BRCA1* pada kanker payudara, dan data tersebut digunakan untuk pembuatan pedigree.

Pada penelitian ini diawali dengan analisa pedigree, pembuatan pedigree dilakukan sebagai salah satu langkah penting untuk mendeteksi kemungkinan pewarisan genetik pada keluarga dengan riwayat kanker payudara. Proses dimulai dengan melakukan wawancara pada anggota keluarga yang memiliki riwayat kanker payudara. Wawancara dilakukan secara terstruktur untuk memperoleh informasi rinci mengenai silsilah keluarga minimal tiga generasi, yang mencakup hubungan kekerabatan, jenis kelamin, usia, status hidup atau meninggal, serta usia saat terdiagnosis kanker, terutama kanker payudara. Data yang dikumpulkan kemudian digunakan untuk menyusun diagram pedigree dengan menggunakan simbol-simbol standar [13]. Hasil dari analisis pedigree ini membantu dalam mendukung temuan molekuler serta memperkuat dugaan adanya predisposisi genetik terhadap kanker payudara dalam keluarga. Selain itu, informasi dari pedigree digunakan sebagai dasar untuk melakukan konseling genetik dan pertimbangan skrining lebih lanjut pada anggota keluarga yang berisiko tinggi. Sampel darah yang sudah didapat kemudian dilakukan isolasi DNA untuk mendapatkan DNA murni. Setelah DNA murni didapat dilakukan proses optimasi untuk menentukan suhu annealing yang tepat untuk proses PCR.

Proses PCR menggunakan desain primer Forward 5'-GAGGACAAAGCAGCGGATAC-3', dan Reverse 5'-GCTGTAATGAGCTGGCATGA-3' [14] dengan target sekuens 359bp, dilakukan dengan total volume 40 µl, yang terdiri dari PCR mix 20 µl, *forward primer* 0.8 µl, *reverse primer* 0.8 µl, sampel DNA murni 10 µl, dan sampel ddH₂O 8.4 µl. Teknik PCR menggunakan alat thermocycler yang terdapat beberapa tahapan diantaranya pre-denaturasi dengan suhu 94°C selama 10 menit, denaturasi dengan suhu 94°C selama 1 menit, annealing dengan suhu yang ditetapkan sebelumnya ialah 45.8 °C selama 45 detik, elongasi dengan suhu 72°C, dan post elongasi dengan suhu 72 °C selama 5 menit, siklus yang digunakan sebanyak 35 siklus. Produk hasil PCR ini akan dilakukan proses sequencing.

Proses sequencing dilakukan dengan cara mengirimkan sisa hasil produk PCR ke kota Tangerang Banten dan diproses di PT Genetika Science Indonesia. Sequencing merupakan salah satu teknik molekuler yang digunakan untuk

menentukan urutan basa nukleotida dalam fragmen DNA target secara spesifik dan presisi. Hasil dari sequencing ini dilakukan proses alignment untuk mengetahui urutan basa nukleotida

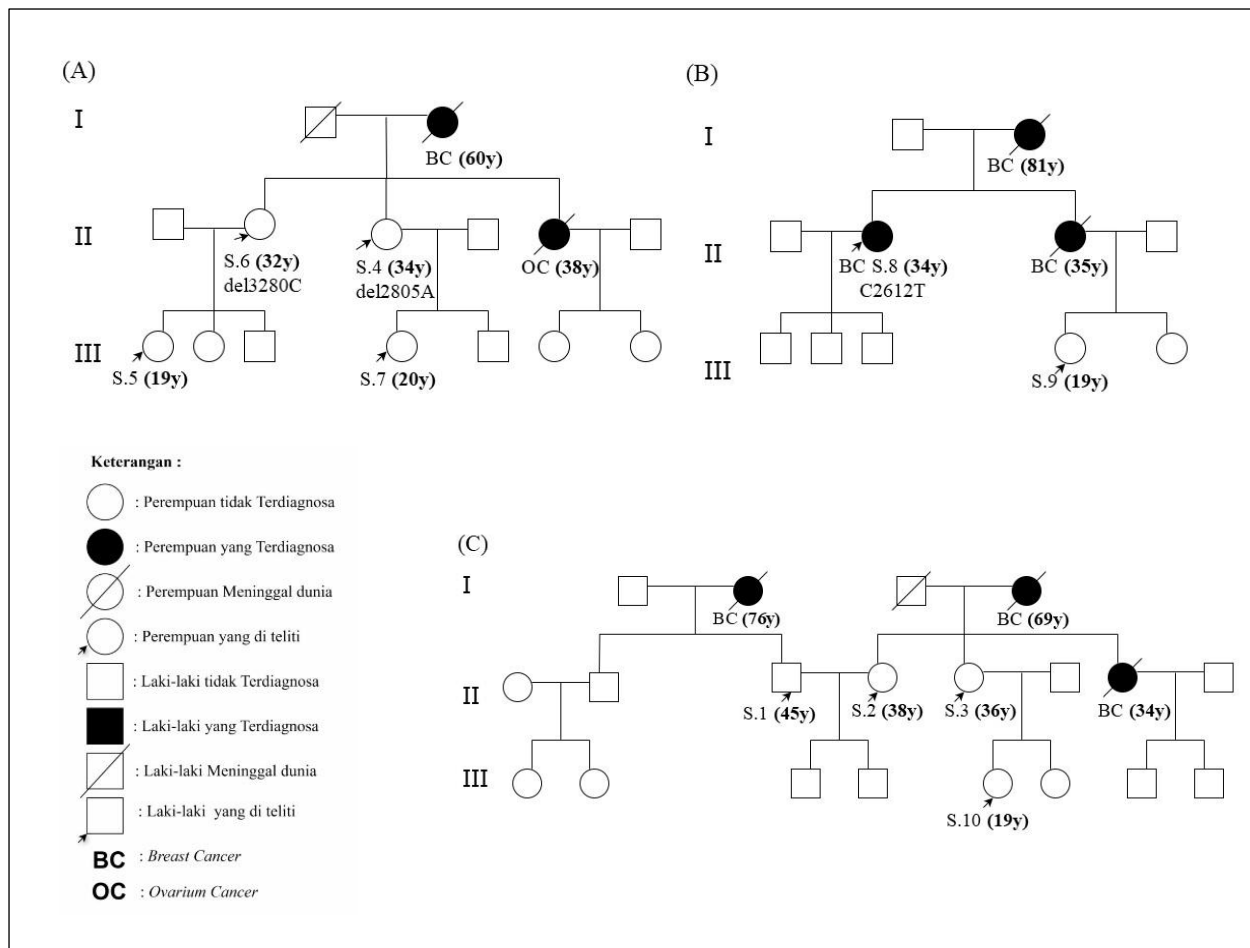
Proses alignment dilakukan untuk membandingkan sekuens DNA hasil isolasi dan amplifikasi dengan sekuens referensi guna mendeteksi adanya mutasi genetik. Dalam penelitian ini, alignment sekuens dilakukan setelah tahapan sekuensing DNA selesai, dengan menggunakan perangkat lunak bioinformatika BioEdit atau BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*). Data sekuens hasil pembacaan DNA dari sampel pasien dimasukkan ke dalam perangkat lunak tersebut dan kemudian disejajarkan (*aligned*) dengan sekuens referensi gen *BRCA1* yang diperoleh dari database NCBI GenBank.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Genetika merupakan salah satu peran dapat terjadinya suatu penyakit, penelitian ini diawali analisis pedigree yang didapat dari tindakan wawancara pada anggota keluarga. Analisis pedigree pada penelitian ini menggunakan standar yang diakui konsisten untuk mencatat suatu genetika riwayat kesehatan keluarga *National Society of Genetic Counselors* (NSGC) [15]. Hasil penelitian menunjukkan adanya mutasi pada gen *BRCA1* terhadap responden yang belum mengalami kanker, namun memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara. Faktor-faktor yang menjadi indikator pada penelitian ini seperti usia, pengaruh hormon, gaya hidup, dan modifikator genetik lainnya yang dapat mempengaruhi ekspresi fenotip dari mutasi. Individu yang membawa mutasi patogen gen *BRCA1* dan memiliki riwayat keluarga kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami kanker payudara pada usia yang lebih muda [16]. Pada penelitian ini menggunakan sampel yang menunjukkan adanya gejala klinik pada individu yang memiliki riwayat kanker payudara yang terdiri dari 3 keluarga dan 3 individu yang teridentifikasi karakter gen *BRCA1*. Pada keluarga 1 dilakukan pengambilan sampel pada anggota keluarga perempuan yang dibuktikan pada generasi pertama (nenek) yang terkena kanker payudara dan diturunkan pada salah satu anak yang terkena kanker payudara dan kanker ovarium. Pada keluarga 2 dilakukan pengambilan sampel pada anggota keluarga perempuan yang dibuktikan pada generasi pertama (nenek) yang terkena kanker payudara dan generasi kedua yang terdiagnosa kanker ovarium. Mutasi *germline* pada gen *BRCA1* berperan penting dalam meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium, yang dikenal sebagai sindrom *Hereditary Breast and Ovarian Cancer* (HBOC)[17] Dan pada keluarga 3 dilakukan pengambilan sampel pada anggota keluarga perempuan dan 1 anggota keluarga laki-laki yang dibuktikan pada generasi pertama (nenek) yang terkena kanker payudara dan diturunkan pada salah satu anak.

Pemeriksaan hubungan keluarga yang disertai dengan karakteristik yang diwariskan ini dapat mempermudah dalam mengidentifikasi kemungkinan pewarisan suatu penyakit genetik [18]. Pada keluarga 1, 2 individu generasi ke 2 mengalami mutasi titik yang berbeda yaitu titik del3280C dan del2805A, sehingga dapat dibuktikan bahwa individu tersebut mengalami pewarisan kanker payudara dari anggota keluarga generasi pertama (ibu) yang sudah diturunkan ke anaknya sebelumnya (generasi kedua). Mutasi juga terjadi pada individu anggota keluarga 2, individu tersebut mengalami mutasi pada titik C2612T dimana individu tersebut sudah terdiagnosa mengalami kanker payudara, dan ini terjadi karena pewarisan dari generasi keluarga pertama (ibu) yang diwarisi ke anak-anaknya. Menurut penelitian Rosen (2014) kanker payudara merupakan suatu penyakit genetik yang diturunkan secara autosomal dominan [19]. Individu yang mewarisi satu alel mutan dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara, pola pewarisan ini memungkinkan anak dari orang tua yang pembawa mutasi dapat mewarisi alel mutan tersebut dengan peluang 50%[20]

Gaya hidup juga peran penting dalam menurunkan risiko terjadinya kanker payudara, meskipun penyakit ini bukan penyakit menular, melainkan disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Salah satu faktor gaya hidup yang berpengaruh adalah konsumsi alkohol secara berlebihan dapat meningkatkan risiko kanker payudara melalui peningkatan kadar estrogen dan kerusakan DNA sel [21] Oleh karena itu seseorang yang memiliki potensi penurunan kanker payudara harus mempertahankan gaya hidup sehat.



Gambar 1. (A) Diagram silsilah keluarga I (Keluarga penderita kanker payudara dan kanker ovarium di Kecamatan Lakarsantri, Surabaya), (B) Diagram silsilah keluarga II (Keluarga penderita kanker payudara di Kecamatan Krian, Sidoarjo), (C) Diagram silsilah keluarga III (keluarga penderita kanker payudara di Kecamatan Bangil, Pasuruan). BC : *Breast Cancer*, OC : *Ovarium Cancer*

	2585	2595	2605	2615	2625	2635	2645	2655	2665	2675	2685	2695
PQ399722.1	ATTCAAGGTT	TCAAAGCGCC	AGTCATTTCG	TTCGTTTTCA	AATCCAGGAA	ATGCAGAAGA	GGAATGTGCA	ACATTCTCTG	CCCACCTCTG	GTCCCTTAAG	AAACAAAGTC	CAAAAGTCAC
PQ399721.1	ATTCAAGGTT	TCAAAGCGCC	AGTCATTTCG	TTCGTTTTCA	AATCCAGGAA	ATGCAGAAGA	GGAATGTGCA	ACATTCTCTG	CCCACCTCTG	GTCCCTTAAG	AAACAAAGTC	CAAAAGTCAC
PQ399720.1	ATTCAAGGTT	TCAAAGCGCC	AGTCATTTCG	TTCGTTTTCA	AATCCAGGAA	ATGCAGAAGA	GGAATGTGCA	ACATTCTCTG	CCCACCTCTG	GTCCCTTAAG	AAACAAAGTC	CAAAAGTCAC
SAMPEL 4	ATTCAAGGTT	TCAAAGCGCC	AGTCATTTCG	TTCGTTTTCA	AATCCAGGAA	ATGCAGAAGA	GGAATGTGCA	ACATTCTCTG	CCCACCTCTG	GTCCCTTAAG	AAACAAAGTC	CAAAAGTCAC
SAMPEL 6	ATTCAAGGTT	TCAAAGCGCC	AGTCATTTCG	TTCGTTTTCA	AATCCAGGAA	ATGCAGAAGA	GGAATGTGCA	ACATTCTCTG	CCCACCTCTG	GTCCCTTAAG	AAACAAAGTC	CAAAAGTCAC
SAMPEL 8	ATTCAAGGTT	TCAAAGCGCC	AGTCATTTCG	TTCGTTTTCA	AATCCAGGAA	ATGCAGAAGA	GGAATGTGCA	ACATTCTCTG	CCCACCTCTG	GTCCCTTAAG	AAACAAAGTC	CAAAAGTCAC
	2705	2715	2725	2735	2745	2755	2765	2775	2785	2795	2805	2815
PQ399722.1	TTTTGAATGT	GAACAAAAGG	AAGAAAATCA	AGGAAAGAAT	GAGTCTAATA	TCAAGCCTGT	ACAGACAGTT	AATATCACTG	CAGGCTTTCC	TGTGGTTGGT	CAGAAAGATA	AGCCAGTTGA
PQ399721.1	TTTTGAATGT	GAACAAAAGG	AAGAAAATCA	AGGAAAGAAT	GAGTCTAATA	TCAAGCCTGT	ACAGACAGTT	AATATCACTG	CAGGCTTTCC	TGTGGTTGGT	CAGAAAGATA	AGCCAGTTGA
PQ399720.1	TTTTGAATGT	GAACAAAAGG	AAGAAAATCA	AGGAAAGAAT	GAGTCTAATA	TCAAGCCTGT	ACAGACAGTT	AATATCACTG	CAGGCTTTCC	TGTGGTTGGT	CAGAAAGATA	AGCCAGTTGA
SAMPEL 4	TTTTGAATGT	GAACAAAAGG	AAGAAAATCA	AGGAAAGAAT	GAGTCTAATA	TCAAGCCTGT	ACAGACAGTT	AATATCACTG	CAGGCTTTCC	TGTGGTTGGT	CAGAAAGATA	AGCCAGTTGA
SAMPEL 6	TTTTGAATGT	GAACAAAAGG	AAGAAAATCA	AGGAAAGAAT	GAGTCTAATA	TCAAGCCTGT	ACAGACAGTT	AATATCACTG	CAGGCTTTCC	TGTGGTTGGT	CAGAAAGATA	AGCCAGTTGA
SAMPEL 8	TTTTGAATGT	GAACAAAAGG	AAGAAAATCA	AGGAAAGAAT	GAGTCTAATA	TCAAGCCTGT	ACAGACAGTT	AATATCACTG	CAGGCTTTCC	TGTGGTTGGT	CAGAAAGATA	AGCCAGTTGA
	2825	2835	2845	2855	2865	2875	2885	2895	2905	2915	2925	2935
PQ399722.1	TAATGCCAAA	TGTAGTATCA	AAGGAGGCTC	TAGGTTTTGT	CTATCATCTC	AGTTTCAGAGG	CAACGAAACT	GGACTCATT	CTCCAAATAA	ACATGGAATT	TTACAAAACC	CATATCGTAT
PQ399721.1	TAATGCCAAA	TGTAGTATCA	AAGGAGGCTC	TAGGTTTTGT	CTATCATCTC	AGTTTCAGAGG	CAACGAAACT	GGACTCATT	CTCCAAATAA	ACATGGAATT	TTACAAAACC	CATATCGTAT
PQ399720.1	TAATGCCAAA	TGTAGTATCA	AAGGAGGCTC	TAGGTTTTGT	CTATCATCTC	AGTTTCAGAGG	CAACGAAACT	GGACTCATT	CTCCAAATAA	ACATGGAATT	TTACAAAACC	CATATCGTAT
SAMPEL 4	TGATGCCAAA	TGTAGTATCA	AAGGAGGCTC	TAGGTTTTGT	CTATCATCTC	AGTTTCAGAGG	CAACGAAACT	GGACTCATT	CTCCAAATAA	ACATGGAATT	TTACAAAACC	CATATCGTAT
SAMPEL 6	TGATGCCAAA	TGTAGTATCA	AAGGAGGCTC	TAGGTTTTGT	CTATCATCTC	AGTTTCAGAGG	CAACGAAACT	GGACTCATT	CTCCAAATAA	ACATGGAATT	TTACAAAACC	CATATCGTAT
SAMPEL 8	TGATGCCAAA	TGTAGTATCA	AAGGAGGCTC	TAGGTTTTGT	CTATCATCTC	AGTTTCAGAGG	CAACGAAACT	GGACTCATT	CTCCAAATAA	ACATGGAATT	TTACAAAACC	CATATCGTAT
	2945	2955	2965	2975	2985	2995	3005	3015	3025	3035	3045	3055
PQ399722.1	ACCACCACTT	TTTCCCATCA	AGTCATTTCG	TAAACATCAA	TGTAAGAAAA	ATCTGCTAG	GGAAGAACTTT	GAGGAACATT	CAATGTCACC	TGAAAGAGAA	ATGGGAAATG	AGAACATTCC
PQ399721.1	ACCACCACTT	TTTCCCATCA	AGTCATTTCG	TAAACATCAA	TGTAAGAAAA	ATCTGCTAG	GGAAGAACTTT	GAGGAACATT	CAATGTCACC	TGAAAGAGAA	ATGGGAAATG	AGAACATTCC
PQ399720.1	ACCACCACTT	TTTCCCATCA	AGTCATTTCG	TAAACATCAA	TGTAAGAAAA	ATCTGCTAG	GGAAGAACTTT	GAGGAACATT	CAATGTCACC	TGAAAGAGAA	ATGGGAAATG	AGAACATTCC
SAMPEL 4	ACCACCACTT	TTTCCCATCA	AGTCATTTCG	TAAACATCAA	TGTAAGAAAA	ATCTGCTAG	GGAAGAACTTT	GAGGAACATT	CAATGTCACC	TGAAAGAGAA	ATGGGAAATG	AGAACATTCC
SAMPEL 6	ACCACCACTT	TTTCCCATCA	AGTCATTTCG	TAAACATCAA	TGTAAGAAAA	ATCTGCTAG	GGAAGAACTTT	GAGGAACATT	CAATGTCACC	TGAAAGAGAA	ATGGGAAATG	AGAACATTCC
SAMPEL 8	ACCACCACTT	TTTCCCATCA	AGTCATTTCG	TAAACATCAA	TGTAAGAAAA	ATCTGCTAG	GGAAGAACTTT	GAGGAACATT	CAATGTCACC	TGAAAGAGAA	ATGGGAAATG	AGAACATTCC
	3065	3075	3085	3095	3105	3115	3125	3135	3145	3155	3165	3175
PQ399722.1	AAGTACAGTG	AGCACAATTA	GCGGTAATAA	CATTAGAGAA	AATGTTTTTA	AAGAAGCCAG	CTCAAGCAAT	ATTAATGAAG	TAGGTTCCAG	TACTAATGAA	GTGGGCTCCA	GTATTAAATGA
PQ399721.1	AAGTACAGTG	AGCACAATTA	GCGGTAATAA	CATTAGAGAA	AATGTTTTTA	AAGAAGCCAG	CTCAAGCAAT	ATTAATGAAG	TAGGTTCCAG	TACTAATGAA	GTGGGCTCCA	GTATTAAATGA
PQ399720.1	AAGTACAGTG	AGCACAATTA	GCGGTAATAA	CATTAGAGAA	AATGTTTTTA	AAGAAGCCAG	CTCAAGCAAT	ATTAATGAAG	TAGGTTCCAG	TACTAATGAA	GTGGGCTCCA	GTATTAAATGA
SAMPEL 4	AAGTACAGTG	AGCACAATTA	GCGGTAATAA	CATTAGAGAA	AATGTTTTTA	AAGAAGCCAG	CTCAAGCAAT	ATTAATGAAG	TAGGTTCCAG	TACTAATGAA	GTGGGCTCCA	GTATTAAATGA
SAMPEL 6	AAGTACAGTG	AGCACAATTA	GCGGTAATAA	CATTAGAGAA	AATGTTTTTA	AAGAAGCCAG	CTCAAGCAAT	ATTAATGAAG	TAGGTTCCAG	TACTAATGAA	GTGGGCTCCA	GTATTAAATGA
SAMPEL 8	AAGTACAGTG	AGCACAATTA	GCGGTAATAA	CATTAGAGAA	AATGTTTTTA	AAGAAGCCAG	CTCAAGCAAT	ATTAATGAAG	TAGGTTCCAG	TACTAATGAA	GTGGGCTCCA	GTATTAAATGA
	3185	3195	3205	3215	3225	3235	3245	3255	3265	3275	3285	3295
PQ399722.1	AATAGGTTCC	AGTGATGAAA	ACATTCAAGC	AGAACTAGGT	AGAAACAGAG	GGCCAAAATT	GAATGCTATG	CTTAGATTAG	GGGTTTTGCA	ACCTGAGGTC	TATAAACAAA	GTCTTCCTGG
PQ399721.1	AATAGGTTCC	AGTGATGAAA	ACATTCAAGC	AGAACTAGGT	AGAAACAGAG	GGCCAAAATT	GAATGCTATG	CTTAGATTAG	GGGTTTTGCA	ACCTGAGGTC	TATAAACAAA	GTCTTCCTGG
PQ399720.1	AATAGGTTCC	AGTGATGAAA	ACATTCAAGC	AGAACTAGGT	AGAAACAGAG	GGCCAAAATT	GAATGCTATG	CTTAGATTAG	GGGTTTTGCA	ACCTGAGGTC	TATAAACAAA	GTCTTCCTGG
SAMPEL 4	AATAGGTTCC	AGTGATGAAA	ACATTCAAGC	AGAACTAGGT	AGAAACAGAG	GGCCAAAATT	GAATGCTATG	CTTAGATTAG	GGGTTTTGCA	ACCTGAGGTC	TATAAACAAA	GTCTTCCTGG
SAMPEL 6	AATAGGTTCC	AGTGATGAAA	ACATTCAAGC	AGAACTAGGT	AGAAACAGAG	GGCCAAAATT	GAATGCTATG	CTTAGATTAG	GGGTTTTGCA	ACCTGAGGTC	TATAAACAAA	GTCTTCCTGG
SAMPEL 8	AATAGGTTCC	AGTGATGAAA	ACATTCAAGC	AGAACTAGGT	AGAAACAGAG	GGCCAAAATT	GAATGCTATG	CTTAGATTAG	GGGTTTTGCA	ACCTGAGGTC	TATAAACAAA	GTCTTCCTGG

Gambar 2. Hasil aligment sampel yang teridentifikasi mutasi C2612T, del2805A, dan del3280C (kotak merah S4 : del2805A, kotak kuning S.6 : del3280C, kotak biru S.8 : C2612T)

Hasil alligment pada ke 3 sampel terdapat mutasi yaitu S4, S6, dan S8 mendapatkan titik mutasi yang berbeda-beda dianalisis dengan 3 control nukleotida atau BLAST gen *BRCA1* (PQ399722, PQ399721, PQ399720) tujuannya untuk mengetahui hasil dari perubahan basa nukleotida apakah terdapat mutasi atau tidak. Gambar 2 merupakan hasil aligment yang dilakukan dengan BLAST, pada ke 3 sampel didapatkan hasil perubahan basa nukleotida dan terdapat delesi. Pada sampel S.4 (kotak warna merah) individu dari keluarga 1 generasi ke 2 (Gambar 1 (A)) hasil alligment pada titik 2805 terjadi delesi atau penghilangan basa purin A yang dimana ini menandakan pada sampel tersebut terdapat mutasi gen *BRCA1* pada titik del2805A. Sampel S.6 (kotak warna kuning) individu dari keluarga 1 generasi ke 2 (Gambar 1 (A)) hasil alligment mendapatkan hasil titik 3280 terdapat penghilangan basa nukleotida C yang menandakan terdapat mutasi gen *BRCA1* pada titik del3280C. Pada sampel S.8 (kotak warna biru) individu dari keluarga 2 (Gambar 1 (B)) generasi ke 2 hasil alligment menunjukkan mutasi pada titik C2612T. Mutasi genetik pada gen *BRCA1* merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap risiko kanker payudara familial. Gen *BRCA1* berperan dalam mekanisme perbaikan DNA double-strand break melalui homologous recombination repair, sehingga menjaga stabilitas genom [22] Mutasi yang menyebabkan disfungsi protein *BRCA1*, seperti delesi dan insersi, dapat mengakumulasi kerusakan DNA yang meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara [23]. Mutasi delesi adalah penghapusan satu atau beberapa nukleotida dari urutan DNA. Delesi yang tidak kelipatan tiga dapat menyebabkan frameshift mutation, yang mengubah seluruh pembacaan kodon setelah titik mutasi dan menghasilkan protein yang abnormal atau terpotong [24] Protein *BRCA1* yang rusak akibat delesi tidak dapat menjalankan fungsi perbaikan DNA secara optimal, sehingga meningkatkan potensi karsinogenesis [25] Sedangkan mutasi substitusi nukleotida, seperti mutasi C2612T, dapat menyebabkan perubahan asam amino (*missense mutation*) yang mengubah struktur protein *BRCA1*. Efek fungsionalnya tergantung pada posisi mutasi dan jenis asam amino yang digantikan [26]

Mutasi *BRCA1* pada kanker payudara wanita Saudia banyak ditemukan dititik del2805A dengan persentase sebanyak 35% [14]. Dan pada penelitian ini titik mutasi baru ditemukan yaitu pada titik del3280C. Penelitian Yayan Wang (2018) pada seorang wanita Tionghoa berusia 33 tahun menggunakan teknik sequencing, menunjukkan adanya mutasi delesi-insersi heterozigot pada gen *BRCA1* (c.311_312delinsAGGTTTGCA), yang menyebabkan pemendekan protein *BRCA1* akibat terpotongnya proses sintesis. Temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini, di mana seorang wanita berusia di bawah 35 tahun ditemukan membawa mutasi delesi pada gen *BRCA1* di titik del3280C, yang berpotensi meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara [27]. Pada penelitian Jeffrey N pada kasus kanker payudara tunggal dengan mempertimbangkan riwayat keluarga, usia timbulnya penyakit, dan keturunan struktur keluarga dapat mempengaruhi akurasi model probabilitas breast cancer bahwa peserta dengan yang terdiagnosis sebelum 40 tahun memiliki tingkat yang lebih tinggi secara signifikan, dimana pada penelitian ini individu yang berusia kurang dari 40 tahun menjadi pembawa mutasi gen *BRCA1* [28].

BRCA1 merupakan *tumor suppressor gene* yang berfungsi menekan pertumbuhan tumor dan memperbaiki DNA, mutasi genetik pada kanker payudara terjadi di Amerika Serikat sekitar 5% disetiap tahunnya. Mutasi *BRCA1* membuat penderita beresiko 4 kali untuk menderita kanker payudara [[29]. Riwayat keluarga dikatakan sebagai faktor risiko utama pada kanker payudara berperan sekira 5-10% pada kejadian kanker payudara [30]. Adanya mutasi gen *BRCA1* dapat menyebabkan sel tumbuh tanpa terkendali sehingga menjadi kanker, mutasi gen ini dapat diwariskan sehingga seseorang yang memiliki riwayat keluarga dianjurkan untuk melakukan skrining dini [30].

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan Hasil penelitian analisis gen *BRCA1* pada 3 sampel dari 3 keluarga dapat disimpulkan 2 anggota keluarga dari keluarga 1 dan 1 anggota keluarga dari keluarga 2 teridentifikasi terdapat mutasi gen *BRCA1*. Mutasi terjadi pada titik del2805A, del3280C, dan C2612T. Keberhasilan analisis karakter gen *BRCA1* dengan metode sequencing dapat digunakan sebagai skrining awal pada individu dengan riwayat kanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terimakasih kepada pihak-pihak yang turut berkontribusi pada penelitian ini khususnya pada seluruh staf laboratorium biologi molekuler dan sitohistologi universitas muhammadiyah sidoarjo.

REFERENSI

- [1] M. Puspa Ningrum and R. Sri Ratna Rahayu, "Indonesian Journal of Public Health and Nutrition Determinan Kejadian Kanker Payudara pada Wanita Usia Subur (15-49 Tahun) Article Info," 2021. [Online]. Available: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/IJPHN>
- [2] "Hubungan Faktor Keturunan Dengan Kanker," *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, vol. 9, no. 2, pp. 702–707, 2020.
- [3] Hardianto, Ketut Krisna, Astuti Puji Siswi, and Susanti, *Profil Statistik Kesehatan 2023*, vol. 7. 2023.
- [4] Hero Khairunnisa Syifa, C. Author, P. Studi Pendidikan Dokter, F. Kedokteran, and U. Lampung, "Faktor Risiko Kanker Payudara," *Jurnal Medika Utama*, vol. 03, no. 01, Oct. 2021, [Online]. Available: <http://jurnalmedikahutama.com>
- [5] Ketut Suparna and Kartika Karuni, "Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, dan Stadium Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, dan Stadium," *Ganesha Medicina Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 42–48, 2022.
- [6] N. Asiah, D. Arruum, E. Aizar, P. Studi, S. Keperawatan, and F. Keperawatan, "Pengetahuan Wanita Tentang Kanker Payudara Women Knowledge About Breast Cancer," 2019.
- [7] I. Wayan *et al.*, "Manajemen Kanker Payudara dengan Mutasi Gen BRCA," 2013.
- [8] X. Fu, W. Tan, Q. Song, H. Pei, and J. Li, "BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies," Mar. 01, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fcell.2022.813457.
- [9] L. Semmler, C. Reiter-Brennan, and A. Klein, "BRCA1 and breast cancer: A review of the underlying mechanisms resulting in the tissue-specific tumorigenesis in mutation carriers," *J Breast Cancer*, vol. 22, no. 1, pp. 1–14, Mar. 2019, doi: 10.4048/jbc.2019.22.e6.

- [10] A. Antoniou *et al.*, “Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies,” *Am J Hum Genet*, vol. 72, no. 5, pp. 1117–1130, May 2020, doi: 10.1086/375033.
- [11] M. Abu-Helalah *et al.*, “BRCA1 and BRCA2 genes mutations among high risk breast cancer patients in Jordan,” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-74250-2.
- [12] F. Cherbal, N. Salhi, R. Bakour, S. Adane, K. Boualga, and P. Maillet, “BRCA1 and BRCA2 unclassified variants and missense polymorphisms in Algerian breast/ovarian cancer families,” *Dis Markers*, vol. 32, pp. 343–353, 2012, doi: 10.3233/DMA-2012-0893.
- [13] R. L. Bennett, K. S. French, R. G. Resta, and D. L. Doyle, “standardized human pedigree nomenclature: Update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,” Oct. 2008. doi: 10.1007/s10897-008-9169-9.
- [14] A. S. Algebaly, R. S. Suliman, and W. S. Al-Qahtani, “Comprehensive study for BRCA1 and BRCA2 entire coding regions in breast cancer,” *Clinical and Translational Oncology*, vol. 23, no. 1, pp. 74–81, Jan. 2021, doi: 10.1007/s12094-020-02385-9.
- [15] R. L. Bennett, K. S. French, R. G. Resta, and D. L. Doyle, “standardized human pedigree nomenclature: Update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,” Oct. 2008. doi: 10.1007/s10897-008-9169-9.
- [16] N. Mavaddat *et al.*, “Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 105, no. 11, pp. 812–822, Jun. 2013, doi: 10.1093/jnci/djt095.
- [17] A. Bouras *et al.*, “Overview of the Genetic Causes of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in a Large French Patient Cohort,” *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 13, Jul. 2023, doi: 10.3390/cancers15133420.
- [18] M. J. Wolyniak, L. T. Bemis, and A. J. Prunuske, “Improving medical students’ knowledge of genetic disease: A review of current and emerging pedagogical practices,” 2015, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/AMEP.S73644.
- [19] E. M. Rosen and M. J. Pishvaian, “Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net Targeting the BRCA1/2 Tumor Suppressors,” 2014.
- [20] K. B. Kuchenbaecker *et al.*, “Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers,” *JAMA*, vol. 317, no. 23, pp. 2402–2416, Jun. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.7112.
- [21] G. A. Colditz and K. Bohlke, “Priorities for the primary prevention of breast cancer,” *CA Cancer J Clin*, vol. 64, no. 3, pp. 186–194, May 2014, doi: 10.3322/caac.21225.
- [22] R. Roy, J. Chun, and S. N. Powell, “BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection,” Jan. 2012. doi: 10.1038/nrc3181.
- [23] S. A. Narod, “BRCA mutations in the management of breast cancer: The state of the art,” Dec. 2010. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.166.
- [24] A. R. Venkitaraman, “Review Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2 channels tumor evolution down particular routes. Evolving evidence concerning the participation of BRCA proteins in other cellular processes will also be analyzed, emphasizing the many significant challenges in our current understanding of cancer predisposition induced by,” 2002.
- [25] S. Chen and G. Parmigiani, “Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance.” [Online]. Available: <http://seer.cancer.gov/cancer/mortality.html>
- [26] Y. Miki *et al.*, “RESEARCH ARTICLES A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1.” [Online]. Available: <http://science.sciencemag.org/>
- [27] Y. Wang *et al.*, “Identification of a novel breast cancer-causing mutation in the BRCA1 gene by targeted next generation sequencing: A case report,” *Oncol Lett*, vol. 16, no. 3, pp. 3913–3916, Sep. 2018, doi: 10.3892/ol.2018.9139.
- [28] J. N. Weitzel *et al.*, “Dicetak ulang) JAMA,” 2007. [Online]. Available: <http://jama.jamanetwork.com/>
- [29] “Gangguan Siklus Sel dan Mutasi Gen pada”.
- [30] S. Dina Zakia *et al.*, “Hubungan Riwayat Keluarga Dengan Kejadian Kanker Payudara Usia Muda di RSUD ULIN BANJARMASIN.”

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.