

Literature Review: CRISPR-Cas 9 Genetic Engineering as Breast Cancer Therapy

Pisqiantin Aenan Salsabila^{1*}, Nanda Bulkis¹, Lalu Denendra Praditama¹, Nur Ramdhani Kanata¹, Reivirly Khairadaty Maghfirahandini¹, Anggit Listyacahyani Sunarwidhi¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : April 25th, 2025

Revised : May 01th, 2025

Accepted : May 06th, 2025

*Corresponding Author:

Pisqiantin Aenan Salsabila,
Program Studi Farmasi,
Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan, Universitas
Mataram, Indonesia;
Email:
psqntnsalsae@gmail.com

Abstract: Cancer is a disease characterized by uncontrolled abnormal cell growth, originating from cancer stem cells. These cells form a side population with stemness properties similar to normal stem cells, have high tumorigenicity, and contribute to the development of cancer. Among all cases, breast cancer is one of the causes of cancer death in women worldwide, estimated to reach 28% of new cancers. The application of one of the genetic engineering techniques in the form of CRISPR / Cas9 which can be used as an alternative choice in optimizing breast cancer therapy. This literature review aims to determine CRISPR-Cas 9 Genetic Engineering as Breast Cancer Therapy. This journal review method is through searching for articles from databases such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar using relevant keywords, namely breast cancer therapy, Genetic Engineering, CRISPR / Cas9 Technique. The results obtained show something promising in the use of one of the genetic engineering technologies in the form of the CRISPR / Cas9 technique which is able to weaken or suppress genetic activity related to the continuity of growth and development of breast cancer cells. In conclusion, CRISPR/Cas9 technology shows promising potential in breast cancer therapy with its ability to inhibit the expression of certain genes that contribute to the growth, invasion, and metastasis of cancer cells.

Keywords: Breast cancer therapy, CRISPR/Cas9 technique, genetic engineering.

Pendahuluan

Kanker adalah penyakit multifaset yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali, yang berasal dari sel induk kanker (CSC). CSC ini membentuk populasi sampingan dengan sifat keindukkan yang mirip dengan sel induk normal, memiliki tumorigenisitas tinggi yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker (Arumsari et al., 2024). Di antara semua kasus, kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia, yang diperkirakan mencapai 28% dari kanker baru. Penyakit ini sangat heterogen, dan beberapa jalur pensinyalan dapat memediasi inisiasi dan perkembangannya.

Menurut studi profil ekspresi gen, berbagai subtype kanker payudara telah diidentifikasi

berdasarkan ekspresi reseptor estrogen (ER) dan/atau reseptor progesteron (PR), dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2). ER termasuk dalam superfamili reseptor nuklir, yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan kanker payudara. Penyakit ER+ merupakan salah satu jenis kanker payudara yang paling umum, yang mencakup hampir 70–75% dari semua kasus (Chen & Zhang, 2018). Namun, angka kematian yang disebabkan oleh kanker ini telah menurun secara signifikan dalam 20 tahun terakhir karena penerapan program skrining dan pengembangan terapi baru (Abdollah et al., 2017).

Sepuluh tahun terakhir, Jennifer Doudna bersama timnya berhasil mengembangkan teknologi terapi gen mutakhir yang dikenal sebagai *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* atau CRISPR, yang

berasosiasi dengan protein Cas9 (sistem CRISPR/Cas9). Teknologi ini berakar dari mekanisme alami pada bakteri untuk mempertahankan diri dari infeksi virus, di mana bakteri memotong DNA virus yang masuk. Karena teknologi CRISPR/Cas9 berbasis enzim protein yang diproduksi oleh bakteri, biaya produksinya jauh lebih rendah dibandingkan dengan teknologi lain untuk pengeditan gen seperti TALEN dan ZFN (Habibi *et al.*, 2021). CRISPR/Cas9 adalah metode penyuntingan genom dengan tingkat spesifisitas tinggi, tidak melibatkan integrasi antar-DNA, dan mampu menargetkan lebih dari satu genom secara bersamaan (Habibi *et al.*, 2021).

Penelitian lain telah mengidentifikasi bahwa miR-23b dan miR-27b memiliki efek inhibisi terhadap kanker pada kasus kanker payudara. Sebuah studi yang dilakukan oleh Pellegrino *et al.*, (2021) menemukan bahwa penghambatan miR-23b dengan konstruksi spon miRNA memicu peningkatan migrasi sel serta penyebaran metastasis secara *in vivo*, dengan menghambat langsung transkrip yang berperan dalam remodeling dan motilitas sitoskeletal pada sel kanker payudara metastasis (MDA-MB-231).

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa penurunan regulasi miR-27b dapat mengakibatkan resistensi terhadap tamoxifen, melalui peningkatan ekspresi NR5A2 dan CREB1 pada lini sel kanker payudara (MCF7 dan T47D) (Zhu *et al.*, 2016). Sebaliknya, peningkatan ekspresi miR-27b membuat sel kanker payudara lebih sensitif terhadap tamoxifen, mengindikasikan peran miR-27b dalam terapi hormon bagi penderita kanker payudara (Shen *et al.*, 2020). Peran miR-23b dan miR-27b sebagai onkogen atau penekan tumor mungkin bervariasi pada berbagai model kanker, yang bisa jadi disebabkan oleh perbedaan sistem model yang digunakan dalam studi-studi tersebut (Grossi *et al.*, 2018).

Sebagian besar studi terdahulu tidak sepenuhnya menghilangkan ekspresi miR-23b atau miR-27b, sehingga peran fungsionalnya dalam kanker belum sepenuhnya jelas. Mengingat potensi relevansi mereka dalam pengembangan terapi anti-kanker, (Hannafon *et al.*, 2019) bertujuan untuk mengidentifikasi peran spesifik miR-23b dan miR-27b dalam perkembangan kanker payudara melalui penurunan ekspresi genetik miRNA ini dengan teknologi CRISPR/Cas9 (Hannafon *et al.*, 2019).

Bahan dan Metode

Metode review jurnal ini dilakukan melalui pencarian artikel dari database seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar menggunakan kata kunci yang relevan yaitu terapi kanker payudara, Rekayasa Genetika, Teknik CRISPR/Cas9. Kriteria inklusi mencakup publikasi dalam lima tahun terakhir, original research dan artikel dalam bahasa Inggris atau Indonesia, dan akses teks lengkap. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara mendalam berdasarkan relevansi, kualitas metodologis, dan kontribusi terhadap topik yang dikaji.

Hasil dan Pembahasan

Hasil literatur review

Literatur review yang telah dilakukan memuat bahasan tentang penerapan atau pengaplikasian salah satu teknik rekayasa genetika berupa CRISPR/Cas9 yang dapat dijadikan sebagai pilihan alternatif dalam mengoptimalkan terapi kanker payudara. Hasil temuan dan tinjauan dari beberapa jurnal artikel terkait penggunaan teknologi CRISPR/Cas9 dalam merekayasa genetika sel kanker payudara disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Penerapan dan pengaplikasian teknologi CRISPR/Cas9 pada sel kanker payudara

No	Penulis	Judul Artikel	Metode	Hasil
1	Hannafon <i>et al.</i> , 2019	Sequence-specific inhibition of microRNA-130a gene by CRISPR/Cas9 system in breast cancer cell line	CRISPR/Cas9 digunakan untuk menargetkan miRNA-130a pada kultur sel MCF7 (sel kanker payudara). Target sekuens ukuran 20 <i>base pairs</i> (bp) pada loop batang ujung 3' dan akhir 5' dari miR130a diamplifikasi ke dalam plasmid pSpCas9(BB)-2A-GFP	MikroRNA (miRNA) adalah bagian strain RNA pendek non-kode yang memiliki peran dalam sistem apoptosis, proliferasi, ketahanan, dan pengembangan sel. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa gen miR-130a-5p

- (PX458). Dilakukan tahap transfeksi substansi PX458-miR130a pada sel MCF7 menggunakan Lipofectamine 3000. Sel transfeksi diinkubasi pada suhu 37°C dibawah kelembaban 5% CO2 selama 48 jam. Setelah 48 jam, sel dipanen dan diekstraksi bagian sekuens RNA dengan *miRNeasy Mini Kit* (Qiagen). Disintesis cDNA spesifik miR-130a dengan instrumen *TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit* (qRT-PCR) dan untuk mengkuantifikasi jumlah sel miRNA matang yang dapat dihambat aktivitasnya menggunakan qRT-PCR dengan bantuan alat berupa *TaqMan Universal Master Mix*.
- 2 Abdollah et al, 2017 miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study Metode pengujian yang digunakan yakni secara in vitro dengan kultur sel MCF7 (sel kanker payudara) dan in vivo dengan teknik xenograft pada model hewan uji tikus. Pengujian ini didasarkan dengan penggunaan CRISPR/Cas9 sebagai teknik untuk melakukan tahap rekayasa genetika Hasil yang diperoleh menunjukkan pada pengujian berbasis in vitro menemukan bahwa gen miR-23b dan miR-27b bersifat onkogenik pada sel kanker payudara (MCF7). Pada uji yang dilakukan secara in vivo menunjukkan bahwa hewan uji tikus yang diknockout oleh miR-23b dan miR-27b secara signifikan mengalami penurunan progresifitas pertumbuhan sel tumor, jika dibandingkan dengan variabel kontrol pada minggu ketiga setelah diinduksi. Kebertahanan hidup tikus juga signifikan meningkat pada kelompok miR-23b dan miR-27b yang telah terknockout. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa genetika dari miR-23b maupun miR-27b memiliki peran sebagai onkogen pada sel kanker payudara. Selain itu, hasil knockout dari kedua miRNA ini menunjukkan dapat berpotensi mengurangi proses proliferasi dan pertumbuhan dari sel kanker, khususnya pada knockout miR-23b yang memiliki efek atau pengaruh lebih besar dari knockout miR-27b.
- 3 Yan et al, 2023 Combined in vitro/in vivo Penelitian ini menggunakan teknologi CRISPR/Cas9 untuk Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari empat sgRNA

		genome-wide CRISPR screens in triple negative breast cancer identify cancer stemness regulators in paclitaxel resistance	mengidentifikasi dan mengedit gen SOD2 pada sel kanker payudara, khususnya breast cancer stem cells (BCSCs). Metode yang digunakan meliputi desain sgRNA menggunakan tools CRISPRdirect, kloning plasmid CRISPR/Cas9, uji aktivitas pemotongan, dan analisis ekspresi mRNA serta protein menggunakan qRT-PCR dan western blot.	yang dirancang untuk menargetkan daerah conserved dari sembilan varian SOD2, sgRNA sodex2.4 yang mencakup nukleotida 532-554 menunjukkan efisiensi tertinggi berdasarkan uji aktivitas pemotongan. sgRNA sodex2.4 secara signifikan menurunkan ekspresi mRNA dan protein SOD2 pada BCSCs manusia, membuktikan keberhasilan knockout gen SOD2 menggunakan sistem CRISPR/Cas9.
4	Arumsari et al, 2024	Design of Specific and Efficient sgRNA for CRISPR/Cas9 System to Knockout Superoxide Dismutase 2 in Breast Cancer Stem Cells	Metode yang digunakan meliputi desain sgRNA menggunakan tools CRISPR direct, kloning plasmid CRISPR/Cas9, uji aktivitas pemotongan, dan analisis ekspresi mRNA serta protein menggunakan qRT-PCR dan western blot.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari empat sgRNA yang dirancang untuk menargetkan daerah conserved dari sembilan varian SOD2, sgRNA sodex2.4 yang mencakup nukleotida 532-554 menunjukkan efisiensi tertinggi berdasarkan uji aktivitas pemotongan. sgRNA sodex2.4 secara signifikan menurunkan ekspresi mRNA dan protein SOD2 pada BCSCs manusia, membuktikan keberhasilan knockout gen SOD2 menggunakan sistem CRISPR/Cas9.
5	Ghanbarnasab Behbahani et al, 2023	CRISPR/Cas9 mediated knocking out of OPN gene enhances radiosensitivity in MDA-MB-231 breast cancer cell line	Teknik CRISPR/Cas9 digunakan untuk mengknockout gen dari Osteopontin (OPN) yang memiliki dampak terhadap sensitivitas sel kanker payudara MDA-MB-231 dalam merespon substansi zat radiokimia pada salah satu jenis pengobatan penyakit kanker yakni dengan radioterapi. Sehingga, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelesaikan atau memecahkan masalah yang terjadi akibat dari dampak gen OPN terhadap resistensi radiokimia pada sel kanker payudara, khususnya yang berjenis TNBC.	Hasil yang diperoleh menunjukkan terdapat implikasi dari knockout gen OPN terhadap efek apoptosis pada sel kanker yang diberikan paparan radiasi menjadi lebih meningkat. Hal tersebut menggambarkan bahwa OPN memiliki peran dalam kelangsungan kehidupan dan perkembangan sel kanker.
6.	Grant et al., 2020	CRISPR-Cas9 Genome-wide Knockout Screen Identifies	Penelitian ini menggunakan metode skrining knockout CRISPR-Cas9 untuk mengidentifikasi mekanisme aktivitas selektif dehidrofalcarinol	Hasil penelitian menunjukkan bahwa sel MSL yang mengekspresikan HSD17B11 memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap

- | | | | | |
|----|--|---|--|---|
| | Mechanism of Selective Activity of Dehydrofalcarninol in Mesenchymal Stem-like Triple-Negative Breast Cancer Cells | pada sel kanker payudara triple-negatif tipe mesenkimal (MSL). Pendekatan ini melibatkan penggunaan sgRNA gabungan yang dimediasi CRISPR-Cas9 untuk menghilangkan ekspresi gen dalam sel MDA-MB-231, yang memungkinkan identifikasi gen yang terkait dengan sensitivitas sel terhadap senyawa dehidrofalcarninol. | dehidrofalcarninol dibandingkan dengan sub tipe TNBC lainnya. Selain itu, ekspresi gen ini juga ditemukan penting untuk sensitivitas beberapa sel kanker lainnya, seperti sel sarkoma Ewing, yang menunjukkan potensi dehidrofalcarninol sebagai kandidat terapi yang spesifik untuk sub tipe kanker tertentu yang tergantung pada HSD17B11 | |
| 7. | Annunziato et al., 2020 | In situ CRISPR-Cas9 base editing for the development of genetically engineered mouse models of breast cancer | Penelitian ini menggunakan metode CRISPR-Cas9 in situ base editing untuk mengembangkan model tikus yang direkayasa secara genetik guna mempelajari kanker payudara. Metode ini memungkinkan perubahan DNA yang spesifik tanpa memotong DNA secara langsung, sehingga mutasi missense yang relevan secara klinis dapat direplikasi dalam gen target pada tikus. Tikus-tikus ini disuntik dengan vektor lentiviral yang mengandung sgRNA (single guide RNA) untuk memodifikasi satu atau lebih gen yang terkait dengan kanker. | Hasil penelitian menunjukkan bahwa pendekatan ini berhasil menciptakan mutasi yang relevan dengan kanker payudara, terutama pada sub tipe triple-negative breast cancer (TNBC). Metode ini memungkinkan pemodelan mutasi titik yang berperan dalam perkembangan tumor, memberikan wawasan mengenai peran gen spesifik dalam tumorigenesis dan potensi pengembangan terapi yang lebih efektif untuk TNBC |
| 8 | Salinas, F.G. et al., 2021 | Heterozygous Knockout of ARID4B Using CRISPR/Cas9 Attenuates Some Aggressive Phenotypes in a Breast Cancer Cell Line | Informasi terkait tingkat ekspresi ARID4B pada kanker payudara dan jaringan manusia normal diperoleh dari data TCGA (The Cancer Genome Atlas) menggunakan platform Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA). Urutan sgRNA untuk CRISPR/Cas9 dirancang menggunakan alat desain CRISPR. | Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa CRISPR/Cas9 efektif. Mutasi kehilangan fungsi dengan posisi ARID4B sehingga mengurangi keagresifan dari kanker payudara |
| 9 | Yang et al, 2019 | Impact of CXCR4 and CXCR7 knockout by CRISPR/ Cas9 on the function of triple-negative breast cancer cells | CXCR4 dan CXCR7 adalah bagian substansi genetika yang memiliki peran sebagai agen dalam membantu progresivitas sel kanker pada kanker payudara tipe triple-negative (TNBC) dengan potensi invasi dan metastasis yang tinggi. Oleh sebab itu, tujuan dari penelitian ini adalah ingin melakukan pengendalian yang lebih terkontrol dengan memberikan efek knockout pada gen CXCR4 dan CXCR7 menggunakan teknik CRISPR/Cas9. Metode pelemahan | Hasil yang diperoleh menunjukkan terdapat efek pada dampak pelemahan atau penghambatan aktivitas dari CXCR4 dan CXCR7 secara tunggal terhadap siklus pertumbuhan, perkembangan, proliferasi, invasi, dan metastasis pada sel kanker. Selain itu, metode pelemahan dengan cara gabungan memperoleh hasil yang lebih signifikan dalam menghambat kemampuan biologis sel kanker. Proses |

			yang digunakan memuat dua tipe teknik yakni secara tunggal dan gabungan.	pelemahan menyebabkan terjadinya penundaan pada siklus pertumbuhan dan perkembangan sel kanker, terutama pada fase G1 yang menuju ke fase S.
10	Azadbakht et al, 2022	CRISPR/Cas9-mediated LINC00511 knockout strategies, increased apoptosis of breast cancer cells via suppressing antiapoptotic genes	LINC00511 adalah salah satu jenis gen yang memiliki hubungan dengan perannya yakni dalam membantu pertumbuhan sel kanker. Gen LINC00511 merupakan tipe gen dengan long noncoding RNA (lncRNA). Oleh sebab itu, pada penelitian ini teknik CRISPR/Cas9 digunakan untuk melemahkan progresivitas dari gen LINC00511 terhadap mekanismenya dalam membantu proses proliferasi dan invasi sel kanker. Terdapat beberapa rangkaian metodologi yang digunakan seperti proses CRISPR ablasi (menghapus segmen gen dari LINC00511 dengan menggunakan dua sgRNA); CRISPR HDR (Homology-Directed Repair) (proses penyisipan sinyal terminasi transkripsi dalam plasmid); CRISPR du-HITI (Dual Allele Homology-Independent Targeted Integration) (yang digunakan untuk menghapus dan menyisipkan gen secara simultan).	Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat efek yang signifikan dari dampak knockout pada gen LINC00511 berupa mengurangi progresivitas invasi dan proliferasi sel kanker payudara jenis MCF-HGH dan MDA-MB-468.

Berdasarkan hasil tinjauan dari beberapa artikel terkait dengan penerapan dan penggunaan teknologi berbasis CRISPR/Cas9 dalam upaya peningkatan prognosis terapi kanker payudara, diperoleh hasil yang menunjukkan suatu hal menjanjikan dalam menggunakan salah satu teknologi rekayasa genetika berupa teknik CRISPR/Cas9 yang mampu melemahkan atau menekan aktivitas (*knockout*) genetika yang berhubungan dengan kelangsungan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker payudara. Adapun target pelemahan dilakukan pada jenis gen tertentu yang dapat terjadi dengan mekanisme atau jalur yang berbeda seperti menekan aktivitas gen pada siklus proliferasi, migrasi, invasi, metastasis, dan lain sebagainya. Sehingga, teknik CRISPR/Cas9 dapat menjadi salah satu pilihan alternatif untuk menekan progresivitas dan agresivitas dari sel kanker, khususnya pada terapi penyakit kanker payudara.

Pembahasan

Rekayasa genetika merupakan teknologi yang dalam penelitian biologi serta aplikasi biomedis. Rekayasa genetika mengubah sekuens genetika berfungsi mengatur informasi genetika dalam sel. Rekayasa diimplementasikan dalam studi fungsi gen atau genetika penyakit pada manusia, serta telah digunakan dalam terapi gen untuk memperbaiki perubahan genetika yang merugikan dan dapat memberi manfaat. machinery di dalam sel. [59] Metode rekayasa genetika terbaru yang digunakan sebagai terapi gen adalah Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) dan CRISPR-associated protein 9 (Cas9). yang merupakan sistem pertahanan pada bakteri *S. pyogenes* dan telah terbukti bisa diterapkan pada sel manusia.

[60] CRISPR mengacu pada sequences dalam genom bakteri. Sedangkan CRISPR-associated protein 9 (Cas9) adalah endonuklease yang memotong, kedua untai DNA (Habibi et al., 2021).

CRISPR/Cas9 merupakan CRISPR merupakan bagian proses fisiologis dari bakteri, yang termasuk salah satu sistem kekebalan (imunitas) bakteri. Dari sinilah diketahui bahwa sistem CRISPR atau cas mampu memberikan kekebalan adaptif pada bakteri. Sedangkan Cas9 sendiri merupakan nuklease, yaitu sebuah enzim khusus yang mampu memotong DNA. Cas9 juga mempunyai dua situs aktif pemotong yaitu HNH dan RuvC dimana hanya dibutuhkan satu pemotong untuk setiap helai helix ganda dari DNA. Tim ini menunjukkan bahwa mereka mampu menonaktifkan satu maupun kedua situs dengan menjaga kemampuan Cas9 tetap diatas DNA target (Siswanto & Kartiko, 2017)

Tahun 2012 CRISPR pertama kali digunakan untuk bekerja sebagai rekayasa genom atau alat editing pada kultur sel manusia. Sejak saat itu, pemanfaatan CRISPR mulai berkembang dan digunakan dalam berbagai organisme termasuk penggunaan CRISPR pada penyakit kanker payudara. Penelusuran jurnal yang dilakukan pada artikel ini menunjukkan bahwa metode CRISPR/Cas9 mampu mengurangi keagresifan dari kanker payudara, menghilangkan fungsi mutasi, menurunnya progresivitas invasi dan proliferasi sel kanker payudara (Siswanto & Kartiko, 2017)

Teknik CRISPR/Cas9 metode yang digunakan meliputi, penargetkan miRNA-130a pada kultur sel MCF7 (sel kanker payudara), secara *in vitro* dengan kultur sel MCF7 (sel kanker payudara) dan *in vivo* dengan teknik xenograft pada model hewan uji tikus yang berfungsi untuk memungkinkan perubahan DNA yang spesifik tanpa memotong DNA secara langsung, sehingga mutasi missense yang relevan secara klinis dapat direplikasi dalam gen target pada tikus, sgRNA menggunakan tools CRISPRdirect, kloning plasmid CRISPR/Cas9, uji aktivitas pemotongan, dan analisis ekspresi mRNA serta protein menggunakan qRT-PCR dan western blot. Teknik CRISPR/Cas9 digunakan untuk menyelesaikan atau memecahkan masalah yang terjadi akibat dari dampak gen OPN terhadap resistensi radiokimia pada sel kanker payudara. Teknik CRISPR/Cas9 juga dimanfaatkan untuk melakukan pengendalian yang lebih terkontrol dengan

memberikan efek *knockout* pada gen CXCR4 dan CXCR7 menggunakan teknik CRISPR/Cas9. CRISPR/Cas9 merupakan metode genome editing yang memiliki tingkat kespesifikan yang tinggi, tidak melibatkan integrasi antar-DNA, dan dapat menargetkan lebih dari satu genom target (Habibi et al., 2021).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil review, teknologi CRISPR/Cas9 menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam terapi kanker payudara dengan kemampuannya menghambat ekspresi gen tertentu yang berkontribusi pada pertumbuhan, invasi, dan metastasis sel kanker. Penelitian menunjukkan bahwa CRISPR/Cas9 dapat digunakan untuk menargetkan dan melemahkan gen onkogenik seperti miR-23b dan miR-27b, serta meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi. Hasil ini membuka peluang besar bagi pengembangan terapi personalisasi yang lebih efektif dalam mengendalikan progresivitas kanker payudara dan mengurangi resistensi terhadap pengobatan, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan penerapan klinisnya.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Civitas Akademika Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Mataram yang sudah memberikan izin dan dukungan. Serta ucapan terima kasih kepada Tim penyusunan artikel ini sehingga artikel ini dapat diselesaikan dengan baik.

Referensi

- Abdollah, N. A., Kumitaa, T. Das, Narazah, M. Y., & Abdul Razak, S. R. (2017). Sequence-specific inhibition of microRNA-130a gene by CRISPR/Cas9 system in breast cancer cell line. *Journal of Physics: Conference Series*, 851(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/851/1/012037>
- Annunziato, S., Lutz, C., Henneman, L., Bhin, J., Wong, K., Siteur, B., van Gerwen, B., de Korte-Grimmerink, R., Zafra, M. P., Schatoff, E. M., Drenth, A. P., van der Burg, E., Eijkman, T., Mukherjee, S., Boroviak, K., Wessels, L. F., van de Ven,

- M., Huijbers, I. J., Adams, D. J., ... Jonkers, J. (2020). In situ CRISPR-Cas9 base editing for the development of genetically engineered mouse models of breast cancer. *The EMBO Journal*, 39(5), 1–13.
<https://doi.org/10.15252/emboj.2019102169>
- Arumsari, S., Wanandi, S. I., Syahrani, R. A., Watanabe, Y., & Mizuno, S. (2024). Design of Specific and Efficient sgRNA for CRISPR/Cas9 System to Knockout Superoxide Dismutase 2 in Breast Cancer Stem Cells. *International Journal of Technology*, 15(2), 353–363.
<https://doi.org/10.14716/ijtech.v15i2.6680>
- Azadbakht, N., Doosti, A., & Jami, M. S. (2022). CRISPR/Cas9-mediated LINC00511 knockout strategies, increased apoptosis of breast cancer cells via suppressing antiapoptotic genes. *Biological Procedures Online*, 24(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1186/s12575-022-00171-1>
- Chen, Y., & Zhang, Y. (2018). Application of the CRISPR/Cas9 System to Drug Resistance in Breast Cancer. *Advanced Science*, 5(6).
<https://doi.org/10.1002/advs.201700964>
- Ghanbarnasab Behbahani, R., Danyaei, A., Teimoori, A., Tahmasbi, M. J., & Neisi, N. (2023). CRISPR/Cas9 mediated knocking out of OPN gene enhances radiosensitivity in MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(7), 4117–4130.
- Gonzalez-Salinas, F., Herrera-Gamboa, J., Rojo, R., & Trevino, V. (2023). Heterozygous Knockout of ARID4B Using CRISPR/Cas9 Attenuates Some Aggressive Phenotypes in a Breast Cancer Cell Line. *Genes*, 14(12).
<https://doi.org/10.3390/genes14122184>
- Grant, C. V., Cai, S., Risinger, A. L., Liang, H., O’Keefe, B. R., Doench, J. G., Cichewicz, R. H., & Mooberry, S. L. (2018). CRISPR-Cas9 Genome-wide Knockout Screen Identifies Mechanism of Selective Activity of Dehydrofalcarninol in Mesenchymal Stem-like Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00642>.CRISPR-Cas9
- Grossi, I., Salvi, A., Baiocchi, G., Portolani, N., & De Petro, G. (2018). Functional role of microRNA-23b-3p in cancer biology. *Microna*, 7(3), 156–166.
[10.2174/2211536607666180629155025](https://doi.org/10.2174/2211536607666180629155025).
- Habibi, A., Risqiyani, S. Z., & Putri, D. A. S. (2021). Potensi Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell) dengan Target Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Termodifikasi CRISPR/Cas9 sebagai Terapi Kanker Prostat. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 23–37.
<https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.321>
- Hannafon, B. N., Cai, A., Calloway, C. L., Xu, Y. F., Zhang, R., Fung, K. M., & Ding, W. Q. (2019). MiR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: Evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study. *BMC Cancer*, 19(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5839-2>
- Pellegrino, B., Hlavata, Z., Migali, C., De Silva, P., Aiello, M., Willard-Gallo, K., ... & Solinas, C. (2021). Luminal breast cancer: risk of recurrence and tumor-associated immune suppression. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 25(4), 409–424.
[10.1007/s40291-021-00525-7](https://doi.org/10.1007/s40291-021-00525-7).
- Shen, S. J., Song, Y., Ren, X. Y., Xu, Y. L., Zhou, Y. D., Liang, Z. Y., & Sun, Q. (2020). MicroRNA-27b-3p promotes tumor progression and metastasis by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor gamma in triple-negative breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 1371.
[10.3389/fonc.2020.01371](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01371).
- Siswanto, F. M., & Kartiko, B. H. (2017). *Aplikasi Teknologi Crispr / Cas9 Dalam Anti-Aging Medicine*. 1(September), 50–56.
- Yan, G., Dai, M., Poulet, S., Wang, N., Boudreaux, J., Daliah, G., Ali, S., & Lebrun, J. J. (2023). Combined in vitro/in vivo genome-wide CRISPR screens in triple negative breast cancer identify cancer stemness regulators in paclitaxel resistance. *Oncogenesis*, 12(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1038/s41389-023-00497-9>
- Yang, M., Zeng, C., Li, P., Qian, L., Ding, B., Huang, L., Li, G., Jiang, H., Gong, N., & Wu, W. (2019). Impact of CXCR4 and CXCR7 knockout by CRISPR/Cas9 on the

- function of triple-negative breast cancer cells. *OncoTargets and Therapy*, 12, 3849–3858.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S195661>
- Zhu, J., Zou, Z., Nie, P., Kou, X., Wu, B., Wang, S., ... & He, J. (2016). Downregulation of microRNA-27b-3p enhances tamoxifen resistance in breast cancer by increasing NR5A2 and CREB1 expression. *Cell death & disease*, 7(11), e2454-e2454.