

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering mengenai perempuan dan menjadi penyebab kematian terbanyak akibat kanker. Angka kejadian kanker payudara bervariasi secara global dimana terjadi peningkatan insiden di negara berkembang tetapi cenderung menurun di negara maju.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020, sebanyak 2,1 juta perempuan telah didiagnosis menderita kanker payudara setiap tahun.²

Data dari *Global Cancer Observatory* (GCO) 2020 tercatat bahwa kanker payudara menempati posisi pertama dengan jumlah kasus yaitu 2,2 juta kasus dan menempati urutan kelima terbanyak angka kematian yaitu sebanyak 684 ribu kasus.³ Jumlah kanker payudara di Indonesia juga menempati posisi pertama dengan penambahan jumlah kasus baru yaitu 65 ribu kasus dan menempati angka kematian terbanyak kedua yaitu sebanyak 22 ribu kasus setelah kanker paru.⁴ Peningkatan risiko perkembangan kanker payudara pada perempuan telah dikaitkan dengan usia, mutasi gen BRCA1 dan BRCA2, riwayat keluarga, paparan sinar radiasi di dada, reproduksi, estrogen endogen, hormonal terapi, obesitas dan konsumsi alkohol.⁵

Kanker payudara diklasifikasikan menjadi empat subtipe utama; luminal A, luminal B, HER2, dan basal sesuai dengan ekspresi reseptor hormon. Penelitian Arnetha, *et al.* (2020) memaparkan bahwa prevalensi kanker payudara berdasarkan subtipe molekularnya yaitu luminal A (46%), luminal B (12.7%), HER2 (27%), dan *triple negative* (14.3%). Penelitian tersebut didapatkan bahwa tipe terbanyak adalah luminal A.⁶ Setiap subtipe kanker payudara ini memiliki prognosis dan respon pengobatan yang berbeda.²

Luminal A memiliki angka kekambuhan yang rendah, dan merespon dengan baik terhadap terapi hormon atau endokrin. Luminal B memiliki angka kekambuhan yang tinggi dan kurang responsif terhadap terapi hormon atau endokrin, namun subtipe luminal A dilaporkan mengalami kekambuhan penyakit setelah diobati dengan tamoxifen sekitar 30% pasien.⁷ Reseptor HER2 merupakan target dari terapi trastuzumab, namun demikian subtipe basal tidak

memiliki target terapi yang dikenali, sehingga subtype tersebut lebih sulit diobati dan sering kali memiliki prognosis yang buruk.²

Berdasarkan prognosis tersebut diperlukan suatu agen yang dapat mempengaruhi proliferasi dan apoptosis dari sel kanker untuk keperluan terapi. Penelitian sebelumnya mengenai peran gen terhadap sel kanker didapatkan suatu agen pro-apoptosis yang terdapat didalam sel yang dikenal dengan c-Fos. Protein c-Fos merupakan proto-onkogen anggota dari keluarga Fos, berperan sebagai aktivator transkripsi, berikatan dengan c-Jun membentuk kompleks AP-1.⁸ Fungsi fisiologis dari protein c-Fos adalah transduksi sinyal, proliferasi dan differensiasi sel pada jaringan normal. Penelitian lainnya juga terdapat hasil yang berbeda mengenai peran c-Fos pada beberapa keganasan yakni sebagai fungsi penekan tumor dan proapoptosis, namun penelitian mengenai c-Fos pada keganasan pada payudara masih sangat sedikit.⁹

Pada kondisi sel yang normal, jumlah protein c-Fos pada sel sangat rendah sehingga pada jalur *upstream* dibutuhkan EGF atau ATP untuk menginduksi ekspresi protein c-Fos agar bisa berfungsi secara maksimal.¹⁰ Beberapa penelitian yang terbaru telah mengangkat gagasan bahwa c-Fos mungkin juga memiliki aktivitas penekan tumor dan mungkin memiliki fungsi dalam apoptosis.⁹ *Over* ekspresi c-Fos ditemukan menghambat perkembangan siklus sel, merangsang kematian sel hepatosit murine dan sangat menekan pembentukan tumor secara *in vivo*.¹¹

Penelitian Mikula, *et al.* (2003) menyatakan bahwa aktivitas penekan tumor dari c-Fos bisa menjadi fungsi pro-apoptosis, yang mungkin memberikan peningkatan kemoresistensi terhadap terapi dengan kadar protein c-Fos yang rendah. Induksi c-Fos menyebabkan apoptosis pada hepatosit murine yang secara kondisional mengekspresikan c-Fos.¹¹ Berdasarkan penelitian Jin, *et al* (2007) bahwa hilangnya ekspresi c-Fos berkorelasi dengan stadium yang lebih lanjut, metastasis kelenjar getah bening, invasi limfatik dan kelangsungan hidup yang lebih pendek, menunjukkan bahwa hilangnya ekspresi c-Fos dalam sel kanker lambung ini dikaitkan dengan prognosis buruk.¹²

Hasil penelitian Elliyanti, *et al.* (2017) melaporkan bahwa c-Fos diekspresikan dalam MCF-7 yang mewakili subtype luminal A, sedangkan pada

cell line sub tipe SKBR3 didapatkan ekspresi NIS namun tidak mengekspresikan c-Fos. Dari penelitian ini, ditemukan korelasi terbalik antara ekspresi NIS dan c-Fos. Pertumbuhan sel kanker payudara positif *estrogen receptor* (ER) secara efektif dihambat oleh Tam67 tetapi sel kanker payudara ER *negative* tidak bisa dihambat juga dilaporkan tidak mengekspresikan c-Fos dan dihipotesiskan bahwa tidak adanya ekspresi c-Fos pada sel SKBR3 terkait dengan tipe *cell line* ER negatif.¹³ Penelitian sebelumnya pada sel HaCat (keratinosit normal) memperlihatkan bahwa sel ini tidak mengekspresikan gen c-Fos. Sel HaCat yang digunakan dalam penelitian ini bertujuan untuk melihat efek sistemik dari pemberian iodium radioaktif terhadap organ tubuh manusia selain sel payudara.¹³

Merujuk dari keseluruhan latar belakang di atas, insidensi kanker payudara masih sangat tinggi terjadi baik di dunia maupun di Indonesia yang disertai dengan cukup besarnya angka kasus kanker payudara yang tidak respon dengan terapi yang ada, serta adanya ekspresi protein c-Fos pada beberapa tipe sel kanker payudara yang ikut berperan pada proses kematian sel, maka peneliti tertarik untuk meneliti ekspresi protein c-Fos pada *cell line* kanker payudara sel MCF7 dan SKBR3 (mewakili sub tipe *cell line* yaitu luminal A dan HER2), dan sel HaCat sebagai sel kontrol menggunakan ATP (*Adenosina trifosfat*) dan EGF (*Epidermal Growth Factor*) untuk menginduksi protein c-Fos.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana ekspresi protein c-Fos pada *cell line* kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi protein c-Fos pada *cell line* kanker payudara.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung intensitas ekspresi protein c-Fos pada *cell line* MCF-7 dengan metode immunositofluoresens.
2. Menghitung intensitas ekspresi protein c-Fos pada *cell line* SKBR3 dengan metode immunositofluoresens.
3. Menghitung intensitas ekspresi protein c-Fos pada *cell line* HaCat dengan metode immunositofluoresens.
4. Menganalisis perbedaan intensitas ekspresi protein c-Fos pada *cell line* MCF-7, SKBR3, dan HaCat

5. Menghitung konsentrasi ekspresi protein c-Fos pada *cell line* MCF-7 dengan metode ELISA.
6. Menghitung konsentrasi ekspresi protein c-Fos pada *cell line* SKBR3 dengan metode ELISA.
7. Menghitung konsentrasi ekspresi protein c-Fos pada *cell line* HaCat dengan metode ELISA.
8. Menganalisis perbedaan konsentrasi ekspresi protein c-Fos pada *cell line* MCF-7, SKBR3, dan HaCat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan peneliti terkait ekspresi protein c-Fos pada *cell line* kanker payudara
2. Menambah kemampuan ilmiah dan juga pengetahuan selama penelitian.
3. Meningkatkan kemampuan berpikir dan menganalisis masalah.

1.4.2 Bagi Pendidikan

1. Dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian lebih luas terkait ekspresi protein c-Fos pada *cell line* kanker payudara
2. Dapat ikut berkontribusi dan memberikan informasi bagi ilmu pengetahuan mengenai ekspresi protein c-Fos pada *cell line* kanker payudara

1.4.3 Peneliti Lain

Diharapkan dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian lainnya yang memiliki cakupan yang lebih luas.

