

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia. Kanker mempunyai risiko besar terhadap kesehatan publik dan tantangan untuk pengobatan modern<sup>1</sup>. Menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2020, data statistik menunjukkan bahwa jumlah kasus terbaru sebesar 19,29 juta diantaranya kasus kanker payudara sebanyak 2,26 juta dengan persentase 11,7%<sup>1</sup>. Kanker payudara adalah tumor ganas pada sel payudara dengan mortalitas cukup tinggi umumnya terjadi pada wanita baik di negara maju dan berkembang. Faktor-faktor timbulnya kanker payudara meliputi latar belakang genetik tertentu, paparan dari lingkungan, pola makan yang tidak sehat yang akan menyebabkan akumulasi perubahan molekuler atau mutasi pada beberapa protein penting di dalam sel sehingga menyebabkan inisiasi karsinogenesis<sup>1</sup>.

Pemeriksaan immunohistokimia untuk menentukan subtype kanker payudara yaitu sub tipe Luminal (Luminal A dan B) dan non- Luminal (HER2 dan TNBC). Kanker payudara Luminal B adalah subtype kanker dengan hasil reseptor hormonal positif yaitu ER positif dan/atau PR positif serta HER2 positif<sup>2</sup>. Adanya ekspresi Ki-67  $\geq 14\%$  membuat sel kanker payudara mengalami proliferasi dan metastasis yang tinggi<sup>3</sup>. Luminal B memiliki angka kelangsungan hidup pasien yang rendah bagi penderita kanker payudara dengan prevalensi sebesar 40%<sup>4</sup>. Terapi yang diberikan terhadap pasien kanker payudara berupa mastektomi, radioterapi, dan kemoterapi. Namun, pengobatan tersebut masih belum cukup dikarenakan kanker payudara Luminal B dikhawatirkan masih mengalami proliferasi dan metastasis, sehingga perlu diberikan terapi khusus yaitu kombinasi terapi hormon dan terapi target<sup>3,4</sup>.

Estrogen reseptor dan progesteron reseptor merupakan anggota dari steroid/nuklir reseptor berperan dalam proses transkripsi DNA *binding* yang mengatur ekspresi gen yang berpengaruh besar terhadap kematian sel kanker payudara. Hormon reseptor mengalami ekspresi secara berlebih, sehingga hormon estrogen dan progesteron harus diturunkan atau dihentikan produksinya di dalam tubuh<sup>5,6</sup>. Obat yang telah disetujui FDA seperti tamoxifen (SERMs), fulvestrant (SERDs), norethindrone asetat dan inhibitor aromatase meliputi letrozole dan anastrozole dapat mengurangi kadar estrogen dan progesteron dengan menghambat sel kanker untuk

berkembang<sup>7,8</sup>. *Human Epidermal Growth Factor* (HER2) merupakan anggota keluarga kelompok reseptor tirosin kinase yang aktif dalam bentuk dimerisasi memiliki peran penting dalam jalur transduksi sinyal intraseluler. Ekspresi HER2 berlebih ditemukan pada karsinoma payudara sekitar 20-30%<sup>9</sup>. Hiperaktivasi HER2 mengakibatkan deregulasi pertumbuhan sel kanker payudara secara abnormal, sehingga terjadi penyimpangan jalur sinyal intraseluler seperti PI3K/Akt/mTOR<sup>9,10</sup>. Obat yang sudah disetujui FDA dan diuji secara praklinis maupun klinis berupa molekul kecil sebagai inhibitor tirosin kinase untuk HER2 positif yaitu lapatinib, alpelisib, ipatasertib, dan ridaforolimus<sup>11-13</sup>. Lapatinib dapat memblokir dan menggagalkan sinyal HER2 dengan menghambat jalur *signalling* yaitu PI3K/Akt/mTOR<sup>11</sup>.

Senyawa bahan alam berupa senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid yang ditemukan pada makanan yang dikonsumsi sehari-hari meliputi buah-buahan, sayuran, dan rempah-rempah diidentifikasi memiliki efek farmakologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antifungi, antidepresan, antiviral, dan antikanker<sup>14</sup>. Senyawa bahan alam seperti kurkumin dari *Curcuma zedoaria* (kunyit), furanokumarin dari *Cuminum cyminum* (jintan), fisetin dari *Camellia sinensis* (teh hijau) berpotensi menjadi kandidat obat antikanker payudara dengan dukungan aktivitas sitotoksik, antiapoptosis, dan interaksi senyawa dengan residu asam amino berdasarkan data yang telah teruji secara *in vitro*, *in vivo* dan simulasi secara *in silico*<sup>15-18</sup>.

Fisetin (3, 7, 3',4'- *tetrahydroxyflavone*) adalah senyawa metabolit sekunder kelompok bioaktif flavonol yang ditemukan dalam sayur-sayuran dan buah-buahan, diantaranya yaitu kamomil (28 µg/mL), apel (26,9 µg/mL), strawberi (160 µg/mL), dan teh hijau (539 µg/mL)<sup>19</sup>. Berdasarkan penelitian sebelumnya, fisetin berpotensi sebagai antiinflamasi, antioksidan, antidepresan, antikarsinogenik, antiviral, dan antikanker. Fisetin juga berpotensi besar untuk menghambat proliferasi, metastasis, angiogenesis dan menginduksi apoptosis<sup>20-23</sup>. Saat ini, fisetin dikembangkan sebagai agen kemopreventif dan kemoterapeutik untuk pengobatan kanker seperti sel kanker payudara MCF-7, 4T1, dan MDA-MDB231<sup>24,25</sup>. Dukungan nilai IC<sub>50</sub> pada fisetin sebesar 50 µM dapat menghambat sel MCF-7 kanker payudara<sup>26</sup>. Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat bahwa fisetin memiliki aktivitas sitotoksik yang baik, sehingga potensial sebagai kandidat obat antikanker. Maka, karena belum ada penelitian

simulasi molekular fisetin dengan kanker payudara Luminal B, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai simulasi *docking* untuk mempelajari interaksi biomarker prognosis protein target dengan fisetin untuk pengembangan desain obat berbasis struktur terhadap penyakit kanker payudara Luminal B.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, maka dapat ditarik beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi dari Fisetin dengan protein reseptor pada sel kanker payudara Luminal B?
2. Apakah Fisetin berpotensi menjadi inhibitor protein reseptor untuk hormonal terapi dan terapi target pada sel kanker payudara tipe Luminal B?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menentukan jenis interaksi Fisetin sebagai inhibitor dengan protein reseptor pada sel kanker payudara Luminal B.
2. Menentukan protein yang menjadi target fisetin pada terapi target kanker payudara Luminal B.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat membantu untuk menghemat biaya dan waktu yang diperlukan dalam pengembangan dan penemuan desain obat berbasis struktur dengan protein reseptor sebagai target dan Fisetin sebagai inhibitor pada penyakit kanker payudara Luminal B.

