

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kasus kanker yang paling tinggi diderita oleh wanita Indonesia adalah kanker payudara. Pada tahun 2012, kasus kanker payudara pada wanita di Indonesia adalah sebanyak 48.998 kasus atau 30,5% dari keseluruhan kasus kanker. Angka harapan hidup penderita kanker payudara di Indonesia masih kurang dari 60% [1].

Salah satu penyebab terbentuknya tumor dan menjadi kanker adalah perubahan fungsi proto-onkogen. Proto-onkogen yang bermutasi selanjutnya disebut sebagai onkogen mengaktifkan jalur pensinyalan terbentuknya kanker. Polimorfisme proto-onkogen dan onkogen sering dihubungkan dengan faktor resiko, pertumbuhan dan penyebaran (metastasis) kanker. Beberapa gen seperti *BRCA1*, *BRCA2*, *HER1* dan *HER2*, berperan penting dalam pembentukan dan penyebaran sel kanker payudara [2-5]. Peningkatan ekspresi *HER2* memicu pembelahan sel kanker menjadi tidak terkendali dan telah menjadi indikator untuk menentukan kanker payudara tipe *HER2* positif. Gen ini juga dikenal dengan beberapa nama lain seperti *HER2/neu* dan *ERBB2*. *ERBB2* adalah transmembran glikoprotein dengan aktifitas tirosin kinase, berukuran 185 kDa mengode 1255 asam amino dengan panjang nukleotida 40523 bp. Protein *ERBB2* termasuk kelompok reseptor faktor pertumbuhan epidermal. Gen *ERBB2* merupakan proto-onkogen yang terletak pada kromosom 17q21 [6].

*Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) merupakan variasi nukleotida tunggal pada posisi spesifik dalam kromosom yang dimiliki oleh sejumlah populasi [7]. SNP pada kodon 655 dari *ERBB2* yang mengalami substitusi dari **ATC** (isoleusin) ke **GTC** (valin) atau sering ditulis dengan I655V (rs1136201) merupakan salah satu faktor resiko kanker payudara [8]. Studi genetika juga telah banyak dilakukan untuk melihat perbandingan polimorfisme gen *ERBB2* antara pasien yang menderita kanker payudara dengan yang tidak menderita kanker payudara. Berdasarkan penelitian uji fungsional, SNP *ERBB2* I655V dilaporkan dapat menyebabkan peningkatan dimerisasi dan autofosforilasi *ERBB2* sehingga terjadi peningkatan aktifitas enzim tirosin kinase

yang dapat meningkatkan pengembangan sel kanker payudara [9]. Pemetaan genotip gen *ERBB2* juga membantu prognosis pasien terhadap efek samping dari obat Herceptin (trastuzumab) seperti kerusakan jantung [4, 10].

Sejak dua dekade yang lalu, telah banyak metode yang digunakan untuk pemetaan genotipik SNP seperti *probe hybridisation*, amplifikasi alel spesifik yang dilanjutkan dengan sekuensing, dan *primer extension*. Metode lain yang juga bisa digunakan untuk pemetaan daerah gen adalah metode *Polymerase Change Reaction* (PCR) yang dilanjutkan dengan metode *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP). Metode yang biasa disingkat sebagai PCR-RFLP, telah menjadi metode standar untuk penentuan SNPs yang sudah diketahui. Salah satu alasan penggunaan PCR-RFLP adalah metode ini relatif lebih sederhana dan ekonomis dibandingkan dengan metode lainnya [11].

Pentingnya peran gen *ERBB2* dalam prognosis serta mengetahui efek samping obat kanker terhadap pasien menjadikan pemetaan gen *ERBB2* perlu dilakukan. Untuk itu diperlukan sebuah metoda untuk mendeteksi SNP *ERBB2* I655V secara mudah, cepat dan ekonomis seperti metoda PCR-RFLP.

## 1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana mendesain primer yang spesifik untuk amplifikasi fragmen DNA gen *ERBB2* yang membawa posisi asam amino ke-655.
2. Bagaimana menentukan enzim restriksi yang dapat mengenali sisi pemotongan polimorfisme I655V gen *ERBB2* secara *in silico*.
3. Apakah bisa mendeteksi SNP I655V dengan metode PCR-RFLP.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mendapatkan primer spesifik untuk meng-amplifikasi fragmen DNA gen *ERBB2* yang membawa posisi asam amino ke-655.
2. Menentukan enzim restriksi yang cocok dan mampu memotong gen *ERBB2* dengan polimorfisme I655V.

3. Mendeteksi SNP *ERBB2* I655V dengan metode PCR-RFLP.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Pengembangan metode sederhana untuk mendeteksi SNP gen *ERBB2* bisa memberikan kontribusi untuk penanganan secara molekuler pasien kanker payudara di kota Padang.

