

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan yang paling sering terjadi pada wanita. Keganasan ini berasal dari pertumbuhan sel lobulus dan duktus jaringan payudara yang tidak terkontrol.<sup>1</sup> Kanker payudara termasuk lima besar penyebab kematian tertinggi akibat kanker setelah kanker paru, hati, perut, dan kolorektal.<sup>2</sup>

Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sekitar 18,6% dan angka kejadian 12/100.000 wanita di Indonesia.<sup>3</sup> Data dari Instalasi Deteksi Dini dan Promosi Kesehatan RS Kanker Dharmas Jakarta, selama 10 tahun terakhir sampai dengan tahun 2016, kanker payudara menempati urutan pertama dari 10 jenis kanker terbanyak yang terdiagnosis. Jumlah kasus kanker payudara perempuan di Provinsi Sumatera barat menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menempati posisi ke-8 dari seluruh provinsi dengan jumlah 2.285 kasus.<sup>4</sup>

Faktor genetik terlibat dalam meningkatkan risiko seumur hidup kanker payudara. Mutasi protoonkogen menjadi onkogen sering terjadi pada sel yang berproliferasi. Namun, kehadiran gen supresor tumor seperti BRCA 1 dan BRCA 2 serta produknya akan menginduksi berhentinya siklus sel dan apoptosis.<sup>5</sup> Gen BRCA berfungsi sebagai rekombinasi homolog (*error-free*) yang berperan dalam *DNA damage respond* dan *DNA repair* sehingga melindungi genom dari kerusakan DNA selama replikasi terutama *double strand breaks*.<sup>6</sup> Ekspresi BRCA 2 akan rendah pada fase G<sub>0</sub> atau awal G<sub>1</sub> dan mencapai jumlah maksimum pada fase G<sub>1</sub> akhir dan fase S.<sup>7,8</sup> Ketidakstabilan informasi genetik saat sitogenesis akibat mutasi BRCA 2 menghasilkan protein yang bersifat ganas. Hal tersebut akan menyebabkan disfungsi dan inaktivasi gen ini, sehingga sel akan kehilangan kontrol tumbuh.<sup>9</sup> Individu dengan mutasi gen BRCA 2 berkemungkinan mengalami kanker payudara mencapai 40-80%.<sup>10, 11</sup>

Berdasarkan klasifikasi molekularnya, kanker payudara dibagi menjadi beberapa sub tipe instrinsik yaitu sub tipe luminal A, luminal B, HER2 *overexpression*, *basal like breast cancer*, dan *normal breast like*.<sup>12</sup> Penggolongan ini berdasarkan konsensus St Gallen tahun 2013, yaitu empat pemeriksaan marker prediktif imunohistokimia yang terdiri dari *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), *human epidermal receptor-2* (HER-2) dan indeks *Ki67*.<sup>3</sup>

Sub tipe kanker payudara yang paling umum ditemukan adalah Luminal A. Sub tipe ini mewakili 50-60% dari penderita kanker payudara dengan derajat histologis, tingkat polimorfisme nukleus, aktivitas mitotik rendah serta prognosis yang baik.<sup>3, 13</sup> Pemeriksaan penanda luminal A akan menunjukkan hasil ER(+), PR(+), HER2 (-) dan ekspresi Ki67 yang rendah.<sup>14</sup> Sub tipe Luminal A respon terhadap terapi hormonal. Akan tetapi penggunaan terapi hormonal memungkinkan terjadinya relaps akibat resisten hormon sehingga akan memperburuk prognosis.<sup>15</sup> Dalam 5 tahun, sebanyak 10-15% penderita kanker payudara ER (+) stadium awal akan mengalami rekuren. Angka ini meningkat menjadi 30% dalam 15 tahun. Selain itu, disebutkan juga sekitar 40-50% dari seluruh penderita kanker payudara ER (+) akan mengalami relaps.<sup>16</sup>

*Cell line MCF 7* merupakan sel model kanker payudara sub tipe Luminal A yang mudah beregenerasi dan dikultur serta bersifat mempertahankan ekspresi reseptor estrogen.<sup>14</sup> Sel kultur kanker payudara ini digunakan untuk penelitian *in vitro* melihat efek terapi kanker terhadap siklus sel dan proliferasinya, terutama untuk studi estrogen reseptor  $\alpha$ .<sup>17</sup> Beberapa kasus kanker yang berhubungan dengan mutasi gen BRCA 2 menyerupai *cell-line* luminal dengan karakteristik kehilangan lengan 13q, salah satu lengan kromosom pada gen BRCA 2. Dimana sub tipe kanker payudara luminal A atau B lah yang paling sesuai dengan *cell-line* luminal.<sup>18, 19, 20</sup>

Transplantasi sel punca dalam pengobatan kanker sudah dilakukan untuk menggantikan sel-sel yang rusak pasca kemoterapi dosis tinggi. Namun, kemampuan sel punca yang diharapkan berperan dalam menghancurkan sel punca kanker dan menghentikan proliferasi serta migrasi sel-sel kanker masih kontroversi. Beberapa penelitian mengenai sel punca dilakukan untuk menemukan terapi alternatif pada penderita kanker payudara akibat kegagalan terapi standar.

Hal tersebut didasarkan pada kemampuan diferensiasi, memperbaiki diri (*self renewal*), dan memproduksi *growth factor* serta sitokin tertentu yang menjadi dasar mekanisme sel punca dalam perbaikan jaringan.<sup>21</sup>

Sel punca yang paling tepat digunakan untuk terapi alternatif kanker adalah *umbilical cord blood mesenchymal stemcell* (UCB MSC). Hal ini dikarenakan maturitas dan kemampuan proliferasinya tidak mengarah pada tumorigenesis serta mempunyai efek proinflamatif.<sup>21</sup> Kriteria minimum yang harus dimiliki oleh MSC adalah berbentuk gelendong, *plastic adherent*, serta mengekspresikan beberapa protein permukaan (CD 44, 73, 90 dan 105). Protein tersebut mendukung kemampuan proliferasi, angiogenik, *homing capacity* dan mekanisme *immuno escape* sehingga tidak menimbulkan reaksi imun yang berlebihan.<sup>22</sup> MSC juga dapat berfungsi sebagai sel tropik dan mampu menghasilkan berbagai senyawa yang merangsang proses regenerasi jaringan atau organ yang telah rusak.<sup>21</sup> Para peneliti juga menemukan penurunan beberapa faktor survival yang dimediasi oleh sebuah inhibitor persinyalan  $\beta$ -*catenin* dan *Akt*, *Dickopf-related protein-1* (*DKK-1*) yang disekresikan MSC, penurunan proliferasi, pembentukan koloni, peningkatan apoptosis sel, dan ekspresi onkogen *in vitro* maupun *in vivo*. Namun, kemampuan MSC dalam meningkatkan proliferasi tumor juga dapat diketahui dari berbagai penelitian, seperti kemampuan berdiferensiasi, menyekresikan sitokin dan matriks protein yang meningkatkan proliferasi, vaskularisasi dan metastasis kanker.<sup>23</sup>

Beragamnya respon terhadap pemberian MSC ini berkemungkinan dipengaruhi oleh faktor genetik, epigenetik dan lingkungan. MSC mungkin mempunyai efek yang berbeda pada *tumor microenvironment* sehingga dapat meningkatkan pemahaman mengenai risiko individu. Dengan demikian, penelitian mengenai MSC dari pasien kanker akibat predisposisi mutasi somatis seperti BRCA diharapkan dapat membantu dalam menentukan variabilitas antar pasien.<sup>23</sup> Selain itu, MSC sebagai sel normal tentu juga mengekspresikan gen BRCA. Oleh karena itu, *BRCA Replacement Gene Therapy* dengan kembali mengenalkan gen BRCA pada sel kanker dapat menjadi salah satu strategi. Menurut Osborne, *et al* pada tahun 2004 dan Kholili, *et al* pada tahun 2006, proses ini dapat menimbulkan *cell cycle arrest* untuk kontrol cek point serta

meningkatkan apoptosis sel kanker.<sup>24</sup> Selain itu, MSC juga diketahui mempunyai kemampuan menghambat aktivasi persinyalan Akt. *Akt signaling* merupakan salah satu onkogenik *pathway* dan bersifat berlawanan dengan kerja gen BRCA. Hal ini mengarah pada kemungkinan peningkatan ekspresi BRCA 2 akibat dihambatnya sinyal Akt oleh MSC.<sup>25, 26</sup>

Berdasarkan hal di atas penulis ingin mengidentifikasi ekspresi gen BRCA 2 dengan mengamati ketebalan *band* nya pada *cell line* MCF-7 yang mewakili sub tipe Luminal A dengan pemberian sel punca. Jika penelitian ini membuktikan bahwa terdapat pengaruh baik berupa peningkatan ataupun penurunan ekspresi gen BRCA 2 dengan pemberian sel punca, maka informasi yang didapat dapat dijadikan sumber untuk penelitian selanjutnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah ekspresi gen BRCA 2 pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi ekspresi gen BRCA 2 pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi ekspresi gen BRCA 2 secara semi kuantitatif pada *Cell Line* MCF-7
2. Mengidentifikasi ekspresi gen BRCA 2 secara semi kuantitatif pada sel punca Mesenkimal (MSC)
3. Mengidentifikasi ekspresi gen BRCA 2 secara semi kuantitatif pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Klinisi**

Menambah pengetahuan tentang ekspresi gen BRCA 2 pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca.

### **1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberi manfaat dan menambah perbendaharaan bahan bacaan bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk penelitian selanjutnya.

### **1.4.3 Bagi Perkembangan IPTEK**

1. Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai identifikasi ekspresi gen BRCA 2 pada kanker payudara subtipe luminal A yang diberi perlakuan dengan sel punca.
2. Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi penggunaan sel punca sebagai modalitas terapi kanker payudara terhadap ekspresi gen BRCA 2.

### **1.4.4 Bagi Masyarakat**

Informasi yang didapat dari perlakuan dengan menggunakan sel punca ini membuka peluang potensi terapi alternatif baru dalam pengobatan kanker payudara bagi masyarakat.

