

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara telah menjadi salah satu masalah kesehatan umum di dunia. Hal tersebut dibuktikan dalam data GLOBOCAN 2020 yang menyebutkan bahwa kanker payudara menempati urutan pertama terbanyak di dunia dengan insidensi sekitar 2.261.419 juta kasus baru setiap tahunnya.<sup>1</sup> Di Indonesia sendiri, penyakit ini menyumbang angka tertinggi dalam jumlah kasus maupun kematian akibat kanker. Sementara itu, Data GLOBOCAN 2020 menunjukkan bahwa terdapat 68.858 kasus baru dan lebih dari 22 ribu kasus kematian akibat kanker payudara setiap tahunnya.<sup>1</sup> Tidak hanya itu, tingginya insidensi kanker payudara turut membebani perekonomian negara. Hal ini dapat dilihat dari data BPJS bahwa pemerintah telah menghabiskan sekitar 7,6 triliun rupiah untuk mengobati pasien kanker dalam kurun 2019-2022.<sup>2</sup> Berdasarkan fakta-fakta di atas, jelas bahwa kanker payudara merupakan salah satu permasalahan terbesar di dunia yang merugikan berbagai pihak.

Kanker payudara merupakan penyakit kompleks yang menunjukkan tingkat heterogenitas inter dan intratumor yang besar. Tingginya heterogenitas tersebut menjadi alasan mengapa perawatan klinis dan prognosis antarpasien sangat bervariasi. Hasil analisis imunohistokimia membagi kanker payudara dalam empat sub tipe, yakni: luminal A (ER/PR<sup>+</sup>, HER-2<sup>-</sup>, Ki67<sup>+</sup> < 20%), luminal B (ER/PR<sup>+</sup> < 20%, HER-2<sup>-</sup>, Ki67<sup>+</sup> ≥ 20%), HER-2 (ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>, overekspresi HER-2), dan *triple negative* (ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>, HER-2<sup>-</sup>).<sup>3</sup> Di antara keempat sub tipe tersebut, sub tipe *triple negative* memiliki tingkat kelangsungan hidup, mortalitas, dan prognosis yang paling buruk.

*Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) adalah sub tipe dari kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor estrogen, progesteron dan HER-2. Data epidemiologi menunjukkan 15-20% kasus kanker payudara disebabkan oleh TNBC.<sup>5</sup> Walaupun kasusnya tidak sebanyak sub tipe lainnya, pasien dengan TNBC memiliki tingkat mortalitas sebesar 77% setelah empat tahun terdiagnosis TNBC.<sup>6</sup>

Pasien dengan TNBC juga memiliki tingkat kekambuhan setelah operasi sebesar 25%. Tidak hanya itu, sekitar 46% pasien TNBC akan mengalami metastasis jauh dan seringkali melibatkan otak dan organ-organ visceral.<sup>7</sup>

*Triple Negative Breast Cancer* dilaporkan tidak sensitif terhadap terapi endokrin ataupun terapi target molekuler karena ketidakhadiran ketiga reseptor utama (ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>, HER-2<sup>-</sup>). Saat ini, kemoterapi merupakan pengobatan sistemik utama pada penderita TNBC. Namun, kemoradioterapi ajuvan pasca operasi konvensional memiliki efikasi yang rendah. Lesi metastatik residual hasil operasi dapat menyebabkan kekambuhan tumor sehingga pasien pasca operasi memiliki tingkat rekurensi yang tinggi.<sup>8</sup> Bevacizumab telah digunakan dalam kombinasi dengan obat kemoterapi untuk mengobati TNBC di beberapa negara, tetapi *survival time* pasien tidak meningkat secara signifikan.<sup>9</sup> Untuk itu, diperlukan agen terapi baru yang efektif dan bekerja secara langsung untuk mengobati TNBC.

Indonesia adalah negara maritim yang memiliki lebih dari 17 ribu pulau dan 2/3 wilayahnya merupakan daerah lautan dengan garis pantai sepanjang lebih dari 80 ribu kilometer. Dengan ini, Indonesia memiliki potensi pengembangan sumber daya laut dan perikanan yang melimpah.<sup>10</sup> Landak laut adalah salah satu contoh kekayaan laut Indonesia. Salah satu spesies landak laut yang dapat ditemukan di Indonesia adalah *Arbacia lixula*. Spesies ini banyak dimanfaatkan di negara Jepang sebagai bahan makanan dan suplemen karena memiliki kadar astaxanthin yang tinggi.<sup>11</sup> Kadar astaxanthin yang tinggi memiliki potensi dalam menghambat proliferasi dan migrasi pada kanker payudara.<sup>12,13</sup> Selain itu, penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak cairan selom *Arbacia lixula* dapat menghambat siklus sel kanker pada TNBC.<sup>14</sup> Oleh karena itu, *Arbacia lixula* berpotensi menjadi agen terapi baru pada TNBC.

Program *drug discovery* (penemuan obat) dilakukan atas dasar terdapat penyakit atau kondisi klinis tanpa tersedianya produk medis yang sesuai dan kebutuhan klinis yang tidak terpenuhi. Di masa lalu, penemuan dan pengembangan obat dengan metode konvensional sangat berisiko, serta merupakan proses yang memakan waktu dalam identifikasi dan validasi target, penemuan dan

pengoptimalan kandidat obat sebelum dilakukan uji praklinis dan klinis.<sup>15</sup> Di masa lalu, penemuan obat secara konvensional memerlukan waktu untuk identifikasi hingga uji klinis mencapai lebih dari 12 tahun dan biaya pembuatan hingga pemasaran obat mencapai \$1,8 miliar USD dengan *attrition rate* kandidat obat setinggi 96%.<sup>16</sup> Alasan yang mendasari *attrition rate* yang tinggi adalah efikasi obat yang buruk, penyerapan obat yang kurang, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang tinggi.<sup>17</sup> Biasanya, teknik *in vivo* dan *in vitro* digunakan untuk memeriksa keamanan obat, termasuk efek samping dan toksisitas. Namun, pendekatan ini tetap memakan waktu dan mahal.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi (IPTEK), metode komputasi (*in silico*) telah dikembangkan dan diterapkan secara luas untuk pengembangan dan penemuan obat. Pendekatan berbasis komputasi sangat menjanjikan dalam pengoptimalan pengembangan obat dan merevolusi penelitian klinis. Metode ini memiliki kelebihan dalam mengurangi biaya, waktu, penggunaan alat dan bahan, serta hewan percobaan dalam percobaan.<sup>18</sup> Pemodelan *in silico* juga dapat memprediksi sifat farmakokinetika, seperti toksisitas dan alergenitas, berbagai komponen sebelum dilakukan uji *in vitro*, *in vivo*, praklinis, dan klinis. Dengan demikian, prediksi awal sifat farmakokinetika kandidat obat dari segi toksisitas dan alergenitas dapat menurunkan tingkat kegagalan penemuan dan pengembangan obat.

Eksplorasi potensi *Arbacia lixula* sebagai agen terapi TNBC dapat diteliti secara komprehensif menggunakan metode *in silico*. Saat ini, metode *in silico* telah menjadi bagian krusial dalam proses penemuan obat (*drug discovery*). Metode ini dapat memprediksi dan menskrining kandidat obat lebih efektif sebelum dilakukan penelitian lebih lanjut.<sup>18</sup> Dengan kelebihan-kelebihan tersebut, peneliti tertarik menganalisis potensi peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai agen terapi TNBC melalui mekanisme penghambatan progresi siklus sel dan angiogenesis secara *in silico*. Hal ini bertujuan untuk membuka sudut pandang baru mengenai pemanfaatan *Arbacia lixula* sebagai agen terapi terhadap TNBC.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah peptida cairan selom *Arbacia lixula* memenuhi parameter sebagai kandidat terapi TNBC dari segi toksisitas secara *in silico*?
2. Apakah peptida cairan selom *Arbacia lixula* memenuhi parameter sebagai kandidat terapi TNBC dari segi alergenitas secara *in silico*?
3. Apakah peptida cairan selom *Arbacia lixula* memiliki potensi dalam menghambat progresi siklus sel tumor pada TNBC secara *in silico*?
4. Apakah peptida cairan selom *Arbacia lixula* memiliki potensi dalam menghambat angiogenesis pada TNBC secara *in silico*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis potensi peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai agen penghambat progresi siklus sel dan angiogenesis sel kanker TNBC secara *in silico*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hasil uji toksisitas peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai kandidat terapi TNBC secara *in silico*.
2. Mengetahui hasil uji alergenitas peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai kandidat terapi TNBC secara *in silico*.
3. Mengetahui hasil *molecular docking* antara peptida cairan selom *Arbacia lixula* dengan protein target dalam *pathway* siklus sel pada TNBC.
4. Mengetahui hasil *molecular docking* antara peptida cairan selom *Arbacia lixula* dengan protein target dalam *pathway* angiogenesis pada TNBC.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1. Institusi

Data hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan dasar pertimbangan kepada para akademisi dan klinisi mengenai potensi pemanfaatan peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai agen penghambat progresi siklus sel dan angiogenesis sel kanker TNBC.

### 2. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan kepada masyarakat mengenai khasiat *Arbacia lixula* dalam bidang kesehatan, terutama pada TNBC.

### 3. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Data hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya dalam proses penemuan obat (*drug discovery*) antiTNBC berbahan alam dari cairan selom *Arbacia lixula*.

