

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering dijumpai dan paling mematikan di dunia. Hal ini dibuktikan dari data Globocan tahun 2020 yang menunjukkan bahwa terdapat sekitar 2,3 juta kasus kanker payudara baru di dunia. Selain itu, terdapat sekitar 685.000 kematian yang disebabkan oleh kanker payudara.¹ Prevalensi kanker payudara di Indonesia pada tahun 2020 terdapat 65.858 kasus baru kanker payudara dari segala usia. Angka ini merupakan yang paling tinggi dibandingkan dengan kasus kanker lainnya di Indonesia, sehingga kanker payudara merupakan permasalahan utama di dunia yang perlu perhatian khusus.²

Kanker payudara dibagi menjadi beberapa subtipe, yaitu *triple-negative breast cancer* (TNBC), luminal-A, luminal-B, dan *Human epidermal growth factor receptor-2* (HER2). Dibandingkan dengan subtipe lainnya, subtipe TNBC memiliki tingkat diferensiasi paling buruk dan memiliki tingkat proliferasi paling tinggi.³ Hal ini berhubungan dengan tingkat rekurens dan metastasis yang tinggi serta prognosis yang buruk.⁴ Meski telah dilakukan terapi standar, tingkat kelangsungan hidup dalam 5 tahun penderita TNBC dengan metastasis terbilang sangat rendah, yaitu 12%.

Pilihan terapi konvensional yang bisa digunakan pada penderita TNBC hanyalah kemoterapi sitotoksik. Hal ini dikarenakan tidak adanya ekspresi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Hingga saat ini, belum ada penelitian yang berhasil menemukan molekul alternatif yang dapat ditargetkan untuk terapi TNBC. Tingkat heterogenitas biologis dan klinis yang tinggi dari TNBC juga menjadi tantangan lain dalam terapinya, dengan demikian dibutuhkan solusi untuk mengatasi berbagai permasalahan tersebut.⁵

Indonesia merupakan negara kepulauan maritim terbesar di dunia. Hal ini dapat dilihat dari luas perairannya yang mencapai 71% dari total luas wilayahnya, yaitu sekitar 361 juta kilometer persegi.⁶ Data tersebut berbanding lurus dengan potensi kekayaan laut Indonesia yang memiliki tingkat keanekaragaman hayati laut tertinggi. Salah satu keanekaragaman hayati laut Indonesia adalah landak laut. Landak laut sudah sangat banyak dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan suplemen karena kaya akan astaxantin walaupun tergolong hewan beracun. Salah satu spesies landak laut yang umum ditemukan di perairan Indonesia dan kaya akan astaxantin adalah *Arbacia lixula*. Beberapa penelitian menunjukkan potensi penggunaan astaxantin pada *Arbacia lixula* sebagai penghambat migrasi dan proliferasi sel kanker payudara.⁷ Selain astaxantin, belum banyak yang mengetahui potensi lain dari *Arbacia lixula*. Penelitian Luparello *et al.* menunjukkan bahwa kandungan *coelomic fluid*, cairan dalam rongga tubuh landak laut, *Arbacia lixula* mampu menghambat progresi proliferasi dan dapat meningkatkan aktivitas autofagi pada TNBC.⁸ Penelitian tersebut dapat menjadi dasar yang penting dalam mengungkap potensi *coelomic fluid* *Arbacia lixula* sebagai terapi TNBC terbaru. Pemanfaatan *Arbacia lixula* juga dinilai aman dan tidak mengancam keseimbangan ekosistem laut, hal ini karena *Arbacia lixula* bersifat kosmopolitan sehingga mudah berkembang biak dan tersebar luas di mana saja.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) adalah salah satu target penting yang diidentifikasi dari agen antitumor baru-baru ini. Sekitar setengah dari kasus TNBC dan kanker payudara mengekspresikan EGFR berlebih. Studi terbaru menunjukkan bahwa EGFR dan jalur hilirnya mengatur transisi epitel-mesenkim, migrasi, dan invasi tumor, serta ekspresi EGFR yang tinggi dapat digunakan sebagai prediktor independen dari prognosis buruk pada kanker payudara. Penelitian lainnya juga turut menunjukkan bahwa penargetan EGFR meningkatkan kemosisitas sel TNBC dengan memperbaiki jalur apoptosis TNBC. Studi-studi ini menunjukkan bahwa terapi bertarget EGFR mungkin memiliki peran yang menjanjikan dalam TNBC.¹⁰

Penemuan obat (*drug discovery*) merupakan proses yang cukup mahal dan memakan waktu hingga lebih dari satu dekade dari penemuan hingga persetujuan (*approval*). Penemuan obat telah mengalami perkembangan pesat selama beberapa dekade terakhir.¹¹ Perkembangan yang signifikan dalam penelitian ilmiah dan inovasi teknologi memungkinkan pembuatan kandidat obat baru yang lebih efektif dan efisien. Salah satu hasil dari perkembangan teknologi dalam penemuan obat adalah penemuan metode *in silico*. Istilah *in silico* mengacu pada model komputasi yang menyelidiki hipotesis farmakologis menggunakan metode seperti *database*, *data mining*, model homologi, pembelajaran mesin, farmakofor, hubungan struktur-aktivitas kuantitatif, dan *network analysis tools*. Pendekatan *in silico* telah menjadi kebutuhan dalam proses penemuan obat. Metode ini dapat memprediksi aktivitas biologis senyawa kimia terhadap suatu target.¹² Tidak hanya itu, metode ini dapat digunakan untuk mengetahui afinitas pengikatan kandidat agen terapi terhadap target, memprediksi sifat fisikokimia sesuai dengan fitur molekuler dan struktural dari berbagai senyawa kimia.¹² Berdasarkan keunggulan-keunggulan metode *in silico* tersebut, skrining komputasi (*in silico*) telah menjadi metode penting dalam sebuah penelitian untuk menghemat biaya, waktu, dan tenaga dibandingkan dengan proses penemuan obat tradisional. Perlu digarisbawahi bahwa metode *in silico* bertujuan untuk melengkapi, bukan menggantikan, penelitian eksperimental lanjutan seperti *in vitro* dan *in vivo*.

Adanya metode *in silico* membuat penemuan obat-obatan baru menjadi semakin banyak dan cepat, salah satunya *peptide-based drug*. Saat ini, metode *in silico* sudah banyak digunakan untuk mendesain, mengembangkan, dan menguji efektivitas peptida sebagai kandidat obat-obatan. Hal ini menyebabkan peptida semakin banyak dikembangkan sebagai terapi untuk mengobati banyak penyakit, termasuk kanker. Peptida sebagai agen terapeutik memiliki banyak keunggulan, seperti spesifisitas yang tinggi dan toksisitas rendah.¹³ Efek antikanker peptida merupakan hasil pengikatan peptida pada protein target, atau peptida yang dikongjugasikan ke obat kemoterapi atau radionuklida untuk mengantarkan agen terapi ke sel kanker. Peptida dapat ditargetkan ke protein pada permukaan sel, di

mana interaksi peptida-protein dapat memulai internalisasi kompleks. Peptida juga dapat dirancang untuk langsung melintasi membran sel.¹³ Peptida dapat menginduksi kematian sel dengan berbagai mekanisme, apoptosis, penghambatan angiogenesis tumor, regulasi kekebalan, gangguan jalur pensinyalan sel, regulasi siklus sel, jalur perbaikan DNA, atau jalur kematian sel.

Pemanfaatan peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai kandidat terapeutik TNBC dapat dieksplorasi menggunakan pendekatan komputasi (*in silico*). Hal ini didasarkan pada keunggulan metode ini dalam memprediksi sifat dan efektivitas kandidat agen terapi dalam menargetkan protein target. Tidak hanya itu, keunggulan peptida sebagai agen terapeutik dengan spesifisitas yang tinggi dan toksisitas rendah berpotensi dimanfaatkan sebagai antikanker TNBC.¹³ Berdasarkan penjabaran sebelumnya, peneliti sangat tertarik untuk melakukan studi analisis molekuler dan toksisitas peptide cairan selom landak laut (*Arbacia lixula*) sebagai antiproliferasi pada TNBC dengan metode *in silico*.

1.2 Rumusan Masalah

Berikut adalah rumusan masalah dalam penelitian ini, yakni:

1. Bagaimana hasil uji toksisitas kandungan peptida dalam cairan selom *A.lixula* sebagai kandidat agen terapi TNBC dengan metode *in silico*?
2. Apakah kandungan peptida dalam cairan selom *A.lixula* berpotensi sebagai antiproliferasi pada sel kanker TNBC dengan metode *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini terlampir sebagai berikut, yakni:

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui aktivitas antiproliferasi kandungan peptida dalam cairan selom *A.lixula* pada sel kanker TNBC dengan metode *in silico*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hasil uji toksisitas kandungan peptida dalam cairan selom *A.lixula* sebagai agen antiproliferasi pada sel kanker TNBC.

2. Mengetahui hasil uji penambatan molekuler antara kandungan peptida dalam cairan selom *A.lixula* dengan protein target yang berperan dalam jalur proliferasi pada TNBC dengan metode *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian yang didapat diharapkan dapat bermanfaat untuk:

1. Institusi Universitas

Hasil penelitian yang didapat diharapkan dapat menambah sumber kekayaan intelektual kepada para sivitas akademika mengenai pemanfaatan peptida cairan selom *A.lixula* sebagai agen penghambat proliferasi sel kanker TNBC.

2. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan kepada masyarakat mengenai khasiat *A.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 *A.lixula*.

4. Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadikan peptida cairan selom *A.lixula* sebagai salah satu alternatif pilihan terapi tertarget berbasis antiproliferatif untuk pasien dengan TNBC.