

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara adalah Gangguan seluler ketika sel-sel jaringan kelenjar payudara tumbuh abnormal dan tidak terkontrol, membentuk benjolan atau tumor (Kumar *et al.*, 2013). Kanker ini paling umum yang didiagnosis dan penyebab kematian terbanyak kedua akibat kanker pada wanita di seluruh dunia (Watkins, 2019). Hal ini dapat dilihat dari data yang menyebutkan bahwa terdapat 2.296.840 kasus baru dengan total kematian sebanyak 666.103 jiwa di dunia pada tahun 2022. Di Indonesia, kanker payudara menempati posisi pertama sebagai jenis kanker paling banyak terjadi dari kanker yang lain dengan catatan 66.271 kasus baru dengan angka kematian mencapai 22.598 jiwa (GLOBOCAN, 2022). Angka ini merupakan yang paling tinggi dibandingkan dengan kasus kanker lainnya di Indonesia, sehingga hal ini membuat kanker payudara merupakan permasalahan yang perlu mendapatkan perhatian khusus.

Terdapat beberapa metode pengobatan untuk kanker payudara seperti terapi target, radioterapi, kemoterapi, pembedahan, dan terapi hormon yang sering kali digunakan secara bersama-sama atau dalam berbagai kombinasi berdasarkan subtype kanker payudara. Dari berbagai metode tersebut, kemoterapi memainkan peran utama dalam mengobati kanker payudara, tetapi penggunaan obat kemoterapi dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas, resistensi terhadap banyak obat, dan efek samping yang berbahaya (Li *et al.*, 2023; Pagani *et al.*, 2022). Oleh karena itu, diperlukan agen terapi yang tidak menimbulkan reaksi hipersensitivitas, efek samping toksik yang sedikit, dan efektif sebagai agen terapi kanker payudara.

Salah satu penyebab terjadinya kanker adalah kemampuan sel untuk menghindari proses fisiologi kematian sel yaitu apoptosis (Tor *et al.*, 2015). Apoptosis memegang peranan dalam mengatur pertumbuhan dan keseimbangan jaringan pada organisme multiseluler dengan menghapus sel-sel yang tidak diinginkan, rusak, atau terinfeksi oleh patogen (Kvansakul & Hinds, 2015). Gangguan pada proses ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak

terkendali, resistensi terhadap terapi, dan kekambuhan sel kanker (Mohammad *et al.*, 2015).

Beberapa protein terlibat dalam proses apoptosis. Protein-protein tersebut meliputi caspase, adaptor/aktivatornya, serta anggota keluarga protein *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) (Kaloni *et al.*, 2023). Anggota keluarga protein Bcl-2 adalah regulator utama yang memiliki aktivitas pro dan antiapoptosis. Dalam sel-sel normal, regulator ini dijaga dalam keseimbangannya dengan baik (Carneiro & El-Deiry, 2020). Ekspresi berlebihan protein Bcl-2 anti-apoptosis dan penurunan protein Bcl-2 pro-apoptosis dapat mempengaruhi perkembangan tumor dan resistensi terhadap terapi kanker (Kaloni *et al.*, 2023). Pada sel kanker payudara, sekitar 75% tumor pada seluruh jenis kanker payudara menunjukkan ekspresi Bcl-2 yang berlebihan (Lindeman & Visvader, 2013). Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor seperti kerusakan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA), *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan radiasi *Ultraviolet* (UV) yang dapat mengganggu keseimbangan antara apoptosis dan antiapoptosis, sehingga dapat mendorong pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali (Rajabi *et al.*, 2021). Oleh karena itu, menargetkan dengan menghambat aktivitas protein bcl-2 pada jalur apoptosis merupakan strategi efisien mengobati kanker payudara. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah dengan memanfaatkan produk alami yang memiliki potensi sebagai inhibitor keluarga protein Bcl-2.

Produk alami merupakan kandidat yang menarik sebagai penghambat keluarga protein Bcl-2 karena strategi untuk menetralkan protein-protein ini bergantung pada peniruan interaksi antar protein (Hassig *et al.*, 2014). Indonesia memiliki kekayaan laut dengan keanekaragaman hayati tertinggi (Deputi Bidang Koordinasi Sumber Daya Maritim, 2020) yang dapat digunakan dalam pengembangan produk alami serta dapat menjadi salah satu sumber untuk mendorong pertumbuhan ekonomi yang ramah lingkungan. Keanekaragaman hayati laut telah memberikan molekul yang berpotensi sebagai agen terapeutik. Di antara molekul yang telah diisolasi dari organisme laut, terpenoid, alkaloid, steroid dan peptida (Sciani *et al.*, 2016). Salah satu keanekaragaman hayati laut Indonesia adalah landak laut.

Landak laut telah dikembangkan sebagai makanan dan obat karena kaya nutrisi dan mengandung metabolit sekunder dengan berbagai aktivitas biologis (Anggraini Wulandari & Ferdina Warsito, 2022). Salah satu spesies landak laut yang dapat ditemukan di Indonesia adalah *Arbacia lixula*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak cairan selom yang berasal dari spesies ini memiliki kemampuan anti kanker. Penelitian Luparello *et al.* menunjukkan bahwa ekstrak cairan selom dari *Arbacia lixula* memiliki kemampuan efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara triple-negatif dan karsinoma hepatoseluler secara *in vitro* (Luparello *et al.*, 2020, 2022). Selain itu, penelitian Widyananda dkk. menunjukkan bahwa Peptida dari cairan selom *Arbacia lixula* memiliki berpotensi sebagai agen anti-NSCLC karena mereka bisa menghambat aktivitas EGFR, PI3K, BRAF secara *in silico* (Widyananda *et al.*, 2021). Penelitian penelitain tersebut dapat menjadi landasan penting dalam menjelajahi potensi cairan selom *Arbacia lixula* sebagai agen terapi baru untuk kanker payudara. Selain itu cairan selom dari *Arbxia lixula* juga mengandung peptida yang bisa dimanfaatkan sebagai bahan dalam pengembangan obat (Sciani *et al.*, 2016).

Peptida dapat digunakan dalam berbagai cara untuk mengobati kanker (Fath *et al.*, 2022). Mekanisme antikanker dari peptida terapeutik dilakukan melalui banyak mekanisme termasuk gangguan membran, apoptosis, penghambatan angiogenesis tumor, regulasi imun, atau melalui penghambatan target internal yang terpisah (Soon *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2020). Dengan demikian, Peptida terapeutik memiliki potensi besar untuk memperluas terapi kanker yang efektif dan berkelanjutan terutama dalam penemuan obat kanker.

Penemuan obat adalah proses mengidentifikasi dan mengkarakterisasi molekul yang berpotensi memodulasi penyakit dengan aman, dengan tujuan menghasilkan obat yang dapat meningkatkan kehidupan pasien (Bateman, 2022). Sebelumnya, proses penemuan dan pengembangan obat dengan menggunakan metode konvensional menimbulkan risiko yang tinggi dan membutuhkan waktu. Dalam beberapa tahun belakangan, perkiraan biaya untuk mengembangkan obat hingga mencapai pasar telah mencapai sekitar \$1,8 miliar USD, dengan tingkat kegagalan kandidat obat mencapai 96% (Paul *et al.*, 2010). Kegagalan ini disebabkan oleh kurangnya kemanjuran klinis, toksisitas yang

tidak terkontrol, kesamaan dalam sifat obat dan kurangnya kebutuhan komersial dan perencanaan strategis yang buruk (Sun *et al.*, 2022). Umumnya, metode *in vivo* dan *in vitro* digunakan untuk menilai keamanan obat. Tetapi, metode ini masih memerlukan waktu dan biaya yang besar.

Kemajuan yang signifikan dalam dunia penelitian dan inovasi teknologi telah membuka peluang untuk menghasilkan kandidat obat yang lebih efektif dan efisien. Salah satunya adalah penggunaan metode *in silico*. Istilah *in silico* mengacu pada model komputasi yang melakukan penyelidikan hipotesis farmakologis dengan memanfaatkan metode seperti penggunaan database, data mining, model homologi, pembelajaran mesin, farmakofor, analisis kuantitatif struktur-aktivitas, dan alat analisis jaringan. Pendekatan berbasis komputasi sangat menjanjikan dalam pengoptimalan pengembangan obat dan merevolusi penelitian klinis. Metode ini memiliki keunggulan dalam mengurangi biaya, waktu, penggunaan peralatan dan bahan, serta penggunaan hewan percobaan dalam eksperimen (Dona *et al.*, 2019). Berdasarkan keunggulan tersebut, metode *in silico* menjadi metode yang penting dalam penemuan dan pengembangan obat.

Perkembangan metode *in silico* telah membuat penemuan obat menjadi semakin meningkat secara signifikan dan cepat, salah satunya *peptide-based drug*. Saat ini, metode *in silico* telah menjadi metode yang umum digunakan dalam perancangan, pengembangan, dan pengujian efektivitas peptida sebagai kandidat obat. Penggunaan peptida sebagai agen terapeutik memiliki berbagai keunggulan, seperti tingginya spesifisitas dan rendahnya tingkat toksisitas (Wang *et al.*, 2022). Sebagian besar entitas sinyal intrinsik, seperti enzim, hormon, dan mediator respons imun, berbasis peptida. Oleh karena itu, peptida adalah kelas obat yang penting yang meniru berbagai jalur alami dan terapi hormonal (Sharma *et al.*, 2023).

Eksplorasi potensi terapeutik peptida dari cairan selom *Arbacia lixula* untuk kanker payudara dapat dilakukan melalui pendekatan *in silico*. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan analisis potensi cairan selom landak laut (*Arbacia lixula*) dalam menginduksi jalur apoptosis pada kanker payudara: studi *in silico*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah peptida cairan selom *Arbacia lixula* memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi payudara dari segi toksisitas dan alergenitas serta memiliki potensi dalam menginduksi apoptosis pada kanker payudara secara *in silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum.

Menganalisis potensi peptida cairan selom *Arbacia lixula* sebagai agen terapi dalam menginduksi apoptosis pada kanker payudara secara *in silico*

1.3.2. Tujuan Khusus

Untuk Mengetahui :

1. Hasil uji toksisitas dan uji alergenitas kandungan peptida dalam cairan selom *Arbacia lixula* sebagai kandidat agen terapi kanker payudara.
2. Hasil *molecular docking* antara peptida cairan selom *Arbacia lixula* dengan protein target dalam jalur apoptosis pada kanker payudara dengan metode *in silico*.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Institusi

Dapat memberikan informasi tambahan dan dasar pertimbangan kepada para akademisi mengenai potensi pemanfaatan peptida dari cairan selom *Arbacia lixula* sebagai agen terapeutik untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara, sehingga diharapkan dapat mendorong penelitian lebih lanjut terkait potensi peptida dari cairan selom *Arbacia lixula*.

2. Masyarakat

Menambah wawasan masyarakat tentang khasiat cairan selom *Arbacia lixula* dalam Kesehatan terutama pada kanker payudara melalui media informasi, sehingga masyarakat lebih memahami potensi manfaatnya.

3. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Dapat menjadi bahan informasi tentang potensi peptida cairan selom *Arbacia lixula* dalam kesehatan, terutama kanker payudara dan juga sebagai

refrensi untuk penelitian selanjutnya dalam proses penemuan obat (drug discovery) kanker payudara berbahan alam dari cairan selom *Arbacia lixula*.

