

# BAB I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker terjadi saat sel-sel jaringan tubuh tumbuh secara tidak normal dan berubah menjadi ganas serta dapat menyebabkan kematian. Sel-sel tersebut membelah diri dengan cepat dan menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga tidak dapat dikendalikan seperti sel normal. Penyakit kanker seperti kanker paru, hati, perut, kolorektal dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker. Berdasarkan Data GLOBOCAN (*Global Burden of Cancer*), *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14 juta kasus baru kanker dan 8,2 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia dan diperkirakan terus meningkat mencapai 23,6 juta kasus baru pada tahun 2030<sup>1</sup>. Kanker payudara merupakan penyakit kanker tertinggi pada wanita<sup>2</sup>. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Indonesia, angka kejadian kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk. Perkembangan ilmu pengetahuan memberikan harapan pada pasien kanker payudara untuk bisa disembuhkan jika bisa mendapatkan deteksi dini, diagnosis yang tepat, prognosis yang baik, penentuan bentuk respon pasien terhadap jenis terapi dan perawatan sistemik.

Untuk melaksanakan hal tersebut, para peneliti biologi molekuler kanker berupaya terus dalam memahami lebih dalam mengenai sistem biologi kanker payudara, perubahan genetik, perubahan fungsi biomolekul dan interaksinya. Semua perubahan bisa menjadi alat untuk prediktif genetik dan pengenalan tanda-tanda prognostik dalam kanker payudara. Pemahaman tentang mekanisme pensinyalan dan karakteristik molekuler penyakit kanker merupakan kunci untuk pengembangan pengobatan kanker payudara<sup>3</sup>. Pemahaman tentang interaksi antara kerja obat dengan gen atau reseptor obat sangat penting dalam rangka memberikan pengobatan yang optimal<sup>4</sup>.

Protein-protein sitokrom P450 (CYP450) merupakan superfamili enzim metabolisme di hati dan merupakan salah satu protein biomarker untuk menentukan pengaruh respon obat anti kanker. Kelompok enzim CYP secara oksidatif melakukan metabolisme terhadap substrat endogen dan senyawa asing. Enzim-enzim ini memiliki jenis substrat yang banyak diantaranya beberapa kelompok senyawa endogen biologis aktif khususnya hormon steroid dan eikosanoidan termasuk racun, obat-obat untuk terapi kanker<sup>5</sup>. Pada organ hati manusia terdapat 12 jenis enzim CYP yang berbeda-beda dan enam dari keluarga isoenzim CYP1, 2 dan 3 yang

terlibat dalam metabolisme obat-obatan. Beberapa gen pengkode CYPs adalah *CYP1A2*, *CYP 3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* dan *CYP2E1*<sup>6</sup>.

*CYP3A4* adalah jenis enzim P450 yang paling banyak di hati dan bertanggung jawab untuk metabolisme senyawa-senyawa endogen dan eksogen termasuk beberapa jenis obat kanker<sup>7</sup>. Gen pengkode protein ini memiliki banyak varian alel yang terjadi pada frekuensi yang beragam di berbagai etnis populasi<sup>8</sup>. Perubahan aktivitas enzimatis protein tersebut terjadi seiring dengan perkembangan tumor. Perubahan aktivitas *CYP3A4* juga erat asosiasinya secara statistik dengan polimorfisme yang ditemukan pada gen pengkodennya<sup>9</sup>. Beberapa jenis polimorfisme *CYP3A4* pada pasien kanker payudara di Iran berhasil dipetakan dengan metoda PCR-RFLP<sup>10</sup>. Metoda PCR-RFLP merupakan metode yang sederhana dan murah untuk genotiping SNP (*Single Nucleotida Polymorphism*). Metode ini bisa membedakan sampel *wild type*, mutan homozigot atau heterozigot pada posisi SNP yang sudah diketahui<sup>10</sup>.

SNP merupakan variasi nukleotida tunggal pada posisi spesifik dalam urutan DNA, yang jenis dan jumlahnya sangat banyak pada urutan genom manusia. Telah banyak penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi variasi genetik antar berbagai jenis gen termasuk *CYP3A4*. Salah satu varian *CYP3A4* yang berguna dalam farmakogenetik adalah *CYP3A4\* 22*. Varian ini belum pernah dilaporkan untuk pasien kanker payudara di Indonesia dan khususnya Sumatera Barat. *CYP3A4\* 22* merubah aktivitas enzim di hati dan erat kaitannya dengan respon terapi yang baik ketika pasien diberikan obat kanker seperti tamoxifen<sup>11</sup>.

Varian *CYP3A4\* 22* adalah SNP pada kodon 15389 dari *CYP3A4* yang mengalami substitusi dari **G** (Guanin) menjadi **A** (Adenin) dengan kode dbSNP rs35599367. Pasien kanker payudara tanpa alel ini mengalami efek samping dari tamoxifen<sup>12</sup>. Pasien yang membawa alel *CYP3A4\* 22* memiliki kecenderungan lebih rendah untuk mengalami *hot flashes* sebagai efek samping obat tamoxifen sehingga bisa mengurangi kebutuhan obat untuk mengatasi efek samping tersebut<sup>13,14</sup>. Frekuensi alel ini berkisar 2 – 10% pada populasi Kaukasia, Asia dan Afrika<sup>10</sup>. Pentingnya peran penentuan *CYP3A4\* 22* dalam pengobatan kanker payudara maka penentuan SNP ini perlu dilakukan di populasi Indonesia. Untuk itu diperlukan sebuah metoda cepat dan ekonomis untuk mendeteksi *CYP3A4\* 22* dengan metoda PCR-RFLP.

## 1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana mendesain primer yang spesifik untuk amplifikasi fragmen DNA dari sampel jaringan pasien kanker payudara yang membawa nukelotida *CYP3A4*\* 22 ?
2. Apa jenis enzim restriksi yang dapat mengenali dan memotong polimorfisme gen *CYP3A4* ?
3. Apakah bisa mendeteksi SNP *CYP3A4* dengan metode PCR-RFLP ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mendesain primer spesifik untuk aplifikasi fragmen DNA polimorfisme gen *CYP3A4*
2. Menentukan enzim retriksi yang dapat mengenali sisi pemotongan polimorfisme gen *CYP3A4* secara *NEBcutter*
3. Mendeteksi SNP *CYP3A4* dengan metoda PCR-RFLP

## 1.4 Manfaat Penelitian

Pengembangan metode sederhana untuk mendeteksi SNP gen *CYP3A4* bisa memberikan kontribusi untuk penanganan secara molekuler pasien kanker payudara di kota Padang.

