

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara masih menjadi penyebab tertinggi kematian pada wanita di seluruh penjuru dunia. Berdasarkan data pada Global Cancer Observatory 2020, kanker payudara menduduki peringkat pertama dengan jumlah kasus dan tingkat kematian yang sangat tinggi (Sung H. et al., 2021). Di Indonesia, kanker payudara juga menempati urutan teratas dari seluruh kasus kanker pada perempuan, dengan kasus yang terus meningkat setiap tahunnya (Kemenkes RI, 2020). Oleh karena itu, pengembangan terhadap agen terapeutik baru sangat diperlukan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan menurunkan angka kematian. Teknik pengobatan kanker payudara saat sekarang ini masih belum memunculkan hasil yang maksimal dan tergolong belum sepenuhnya efektif (Duffy et al., 2022). Pengobatan secara konvensional seperti kemoterapi dan radiasi seringkali menimbulkan efek samping yang serius, biayanya mahal, dan tidak selalu efektif terutama pada stadium tingkat lanjut (Waks & Winer, 2019). Selain itu, resistensi terhadap berbagai jenis obat menjadi suatu masalah besar dalam terapi kanker payudara (Turner et al., 2020).

Salah satu subtipe kanker payudara yang sering diteliti adalah luminal A, yang ditandai oleh ekspresi reseptor hormon estrogen dan progesteron (ER+/PR+), dan HER2 negatif (HER2−). Sel T47D digunakan secara luas sebagai model *in vitro* untuk mewakili subtipe ini karena profil ekspresi genetik dan responsnya terhadap hormon. Subtipe ini memiliki karakteristik pertumbuhan yang dipengaruhi oleh sinyal hormonal dan bergantung pada regulasi jalur siklus sel serta perbaikan DNA. Beberapa protein penting yang diketahui terlibat langsung dalam proses proliferasi dan kelangsungan hidup sel T47D antara lain PIK3CA, CDK4/6, dan PARP. Aktivasi mutasional PIK3CA banyak ditemukan pada kanker payudara tipe luminal A dan berperan dalam stimulasi jalur PI3K/AKT yang meningkatkan proliferasi dan resistensi terhadap apoptosis (Miller et al., 2011). Sementara itu, overekspresi CDK4/6 mendorong transisi fase G1 ke fase S dalam siklus sel melalui fosforilasi protein Rb, yang menyebabkan pelepasan faktor transkripsi E2F dan memicu replikasi DNA (Malumbres & Barbacid, 2009). Di sisi lain, PARP (Poly (ADP-

ribose) polymerase) merupakan enzim penting dalam jalur perbaikan DNA untai tunggal, dan sel kanker seperti T47D diketahui menunjukkan aktivitas PARP yang tinggi untuk mempertahankan stabilitas genom meskipun mengalami tekanan genotoksik (Bryant et al., 2005). Namun, riset-riset yang meneliti aktivitas senyawa alami terhadap sel T47D masih sangat terbatas, terutama dari sumber laut seperti alga merah (Waks & Winer, 2019). Oleh karena itu, perlu dilakukan berbagai pengembangan teknik pengobatan baru sebagai alternatif terapi yang lebih aman, efektif, dan terjangkau.

Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah dengan memanfaatkan sumber daya laut, termasuk alga merah. Laut Indonesia begitu luas dan kaya akan keanekaragaman hayati, menyimpan potensi besar dalam perencanaan pengembangan obat-obatan terbaru. Salah satu spesies yang potensial adalah alga merah seperti *Gracilaria compressa*, yang diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti fenol, flavonoid, terpenoid, dan alkaloid yang memiliki aktivitas biologis, termasuk sebagai agen antikanker (El Gamal, 2010). Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa genus alga merah *Gracilaria* memiliki aktivitas antioksidan, antimikroba, dan sitotoksik terhadap beberapa sel kanker. Matanjun et al. (2008) melaporkan bahwa *Gracilaria sp.* mengandung kadar polifenol yang tinggi dan menunjukkan aktivitas penangkal radikal bebas yang signifikan. Penelitian lain oleh Zubia et al. (2009) mengungkapkan bahwa ekstrak *G. chorda* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Selain itu, El Shoubaky dan Salem (2014) juga menemukan bahwa ekstrak *G. salicornia* memiliki potensi sitotoksik terhadap sel kanker paru-paru, yang mengindikasikan kemungkinan penggunaannya sebagai agen antikanker alami.

Namun demikian, banyaknya penelitian tentang alga *Gracilaria*, penelitian lebih lanjut untuk spesies *Gracilaria compressa* belum dipelajari lebih lanjut potensinya sebagai suatu agen antikanker. Pendekatan seperti informasi mengenai mekanisme molekuler dari senyawa-senyawa bioaktif *G. compressa*, khususnya dalam kaitannya dengan target spesifik yang berperan penting dalam onkogenesis kanker payudara juga masih sangat terbatas. Selain itu, metode analisis profil

senyawa metabolit seperti LC-MS/MS dengan pendekatan secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara belum dilaporkan.

Tiga strategi yang dapat dikombinasikan untuk mempelajari potensi antikanker dari *Gracilaria compressa*, pertama dengan pendekatan *metabolic profiling* yang cukup populer digunakan untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak alga secara komprehensif dengan bantuan teknologi penggabungan spektrometri massa dan kromatografi (Wolfender, 2015). Kemudian, uji sitotoksitas secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara T47D juga dilakukan untuk menilai seberapa besar kemampuan ekstrak dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. T47D merupakan salah satu sel model kanker payudara subtipe luminal A yang umum digunakan dalam penelitian karena mencerminkan karakteristik biologis dari kanker payudara yang dipengaruhi hormon (Keydar, 1979), terakhir analisis secara *in silico* yang dimodelkan dengan *molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif hasil profiling dengan protein target kanker payudara seperti PIK3CA, CDK4/6 dan PARP (Morris, 2008). Dengan adanya pendekatan *in silico* ini, dapat diketahui afinitas dan posisi pengikatan senyawa terhadap target protein yang relevan.

Dengan menggabungkan tiga pendekatan tersebut, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pencarian kandidat obat antikanker dari bahan alam laut. Penelitian terhadap *Gracilaria compressa* penting dilakukan karena belum banyak dikaji secara mendalam, padahal alga ini tersedia melimpah di Indonesia dan berpotensi dikembangkan menjadi sumber bahan obat antikanker yang efektif dan ekonomis.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak n-heksana, etil asetat, dan etanol alga merah *Gracilaria compressa* berdasarkan analisis *metabolic profiling*?
2. Apakah ekstrak etil asetat dan etanol *Gracilaria compressa* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?
3. Bagaimana interaksi senyawa metabolit sekunder hasil profiling terhadap protein target kanker payudara berdasarkan analisis *molecular docking*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak n-heksana, etil asetat, dan etanol alga merah *Gracilaria compressa* menggunakan teknik *metabolic profiling*.
2. Mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etil asetat dan etanol alga merah *Gracilaria compressa* terhadap sel kanker payudara T47D.
3. Menganalisis interaksi senyawa metabolit sekunder dengan protein target kanker payudara melalui pendekatan *molecular docking*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi alga merah *Gracilaria compressa* sebagai sumber senyawa bioaktif sebagai agen antikanker payudara, serta menjadi dasar dalam pengembangan obat-obatan terbaru berbasis bahan alam (*Marine Organism*) melalui pendekatan metabolomik, sitotoksitas, dan penambatan molekuler.