

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sel kanker memiliki karakteristik mampu menembus ke jaringan sekitar (invasi), menyebar (metastasis) keseluruh tubuh dan tumbuh tanpa terkendali (Shan *et al.*, 2019). Invasi dan metastasis disebabkan oleh ekspresi saluran Nav yang meningkatkan konsentrasi Na^+ intraseluler sehingga mengaktivasi NHE (*sodium hydrogen exchanger*) dan NCX (*sodium-calcium exchanger*) pada sel kanker (Angus dan Ruben, 2019). Pada sel kanker payudara secara spesifik mengekspresikan saluran Nav1.5 (Gradek *et al.*, 2019), sehingga penghambatan ekspresi saluran Nav1.5 menjadi target dalam pengobatan kanker payudara (Luo *et al.*, 2020).

Selain karakteristik invasi dan metastasis, sel kanker juga resisten terhadap apoptosis (Mansoori *et al.*, 2017). Resistensi apoptosis disebabkan karena sel kanker bersifat overekspresi Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) (Li *et al.*, 2017) dan Bcl-X_L (*B-cell lymphoma-extralarge*) (Trisciuglio *et al.*, 2017) sebagai antiapoptosis, serta mengekspresikan Bax (*Bcl-2 associated X-protein*) sebagai proapoptosis dalam jumlah kecil (Wang *et al.*, 2019). Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram (Lockshin dan Zakeri, 2001; Brown, Yang dan Ray, 2014) dan manipulasi apoptosis melalui penurunan aktivitas antiapoptosis atau peningkatan proapoptosis (Pistritto *et al.*, 2016) menjadi target pengembangan kemoprevensi kanker (Jagadeeshan *et al.*, 2018).

Kemoprevensi kanker merupakan penggunaan bahan alam, obat sintetis, atau kombinasi keduanya untuk menghentikan dan mencegah terjadi kanker (Grigolato *et al.*, 2020). Bahan alam yang berasal dari hewan, tumbuhan dan mikroorganisme

(Mushtaq *et al.*, 2018) berpotensi sebagai kemoprevensi kanker, karena menunjukkan efek samping dan toksisitas minimal pada percobaan *in vitro* dan *in vivo* dibandingkan dengan obat sintetik (Ko dan Moon, 2015).

Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai kemoprevensi kanker adalah senyawa racun yang terdapat pada ikan buntal (*Tetrodotoxin (TTX)/saxitoxin (STX)*). Danau Singkarak, Sumatera Barat terdapat ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) beracun yang dikenal dengan ikan Jabuih. Kungsuwan *et al.* (1997), melaporkan ovarium *Tetraodon leiurus* dari Thailand mengandung racun STX, neoSTX (*neosaxitoxin*) dan dcSTX (*decarbamoylsaxitoxin*). Zhu *et al.* (2020), melaporkan ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Sungai Mekong, Thailand mengandung STX sebagai komponen racun utama. Akbora *et al.* (2019), menjelaskan kandungan racun ikan buntal dapat berbeda di dalam dan di antara spesies dan perbedaan itu dipengaruhi oleh perubahan musiman, rantai makanan ekologis, habitat geografis dan akumulasi bakteri. Walker *et al.* (2012), menyatakan TTX dan STX merupakan kelompok neurotoksin yang memiliki mekanisme aksi memblokir dan menghambat saluran Nav pada sel saraf dan sel kanker.

Pada beberapa penelitian, racun ikan buntal dapat menurunkan invasi dan menyebabkan apoptosis, hal ini didukung oleh penelitian Roger, Guennec dan Besson (2004), melaporkan penghambatan saluran Nav dengan menggunakan TTX dapat mengurangi proliferasi dan invasi sel kanker payudara MDA-MB-231. Veeruraj *et al.* (2016), melaporkan ekstrak ovarium ikan buntal laut (*Arothron stellatus*) bersifat sitotoksik dan antiproliferasi pada sel kanker serviks (HeLa). Untario *et al.* (2017), melaporkan bahwa TTX dari ekstrak hati ikan buntal (*Tetraodon fluviatilis*) menyebabkan apoptosis pada sel HeLa. Hanif *et al.* (2021), melaporkan ekstrak

ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak bersifat sitotoksik pada sel kanker payudara (MCF-7) dan berpotensi sebagai kemoprevensi kanker.

Pengembangan senyawa kemoprevensi kanker dapat dilakukan dengan beberapa pengujian yaitu *in vitro*, *in vivo* (Singh, Suman dan Shukla, 2014) dan *in silico* (Chen *et al.*, 2012). Uji *in vitro* bertujuan untuk mengevaluasi berbagai fenomena biologis pada sel tertentu dalam lingkungan terkendali dan bebas dari variasi sistemik (Arango *et al.*, 2013). Uji *in vivo* digunakan dalam mengevaluasi respon biologi pada organisme hidup terhadap kemoprevensi yang diberikan (Haas *et al.*, 2012). Uji *in silico* dengan *molecular docking* untuk memprediksi interaksi antara senyawa (ligan) dan reseptor protein dengan prosedur komputasi (Meng *et al.*, 2011). *Molecular docking* telah terbukti berkontribusi dalam progresivitas kanker (Edelman *et al.*, 2009).

Penghambatan ekspresi Nav1.5 (Xing *et al.*, 2014) dan NHE (Amith, Wilkinson dan Fliegel, 2016) menyebabkan penurunan invasi sel kanker (Xia, Liang dan Jin, 2021) dan penurunan ekspresi Bcl-2 (O'Neill *et al.*, 2016) dan Bcl-X_L (Takahashi *et al.*, 2013), serta meningkatkan ekspresi Bax dapat menginduksi apoptosis (Liu *et al.*, 2015). Chen *et al.* (2020), memberikan dukungan eksperimental untuk efek STX yang meningkatkan apoptosis pada embrio ikan zebra dengan menurunkan ekspresi gen *Bcl-2* dan meningkatkan ekspresi gen *Bax*.

Penelitian ekspresi Nav1.5, NHE, Bcl-2, Bcl-X_L dan Bax yang diinduksi ekstrak ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak pada sel kanker payudara (MCF-7) belum dilakukan. Pada penelitian ini, uji *in vitro* hanya menganalisis 2 gen yaitu gen *Bcl-2* dan *Bax* untuk mengevaluasi efek ekstrak terhadap apoptosis sel MCF-7. Pada uji *in silico* dilakukan analisis pada reseptor Nav1.5, NHE,

Bcl-2, Bcl-X_L dan Bax dengan menggunakan ligan STX, neoSTX dan dcSTX. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian ini guna memanfaatkan racun dari ekstrak ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak sebagai kemoprevensi kanker.

B. Rumusan Masalah

Permasalahan yang hendak dijawab pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana ekspresi gen *Bcl-2* dan *Bax* yang diinduksi ekstrak ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak pada sel kanker payudara (MCF-7)?
2. Bagaimana interaksi ligan STX, neoSTX dan dcSTX terhadap reseptor Nav1.5, NHE, Bcl-2, Bcl-X_L dan Bax?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menganalisis ekspresi gen *Bcl-2* dan *Bax* yang diinduksi ekstrak ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak pada sel kanker payudara (MCF-7).
2. Menganalisis interaksi ligan STX, neoSTX dan dcSTX terhadap reseptor Nav1.5, NHE, Bcl-2, Bcl-X_L dan Bax.

D. Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini ekstrak ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak dapat dijadikan alternatif dalam kemoprevensi kanker.

E. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang dapat diberikan dari penelitian ini:

1. Ekstrak ovarium ikan buntal (*Tetraodon leiurus*) Danau Singkarak menurunkan ekspresi gen *Bcl-2* dan meningkatkan ekspresi gen *Bax* pada sel kanker payudara (MCF-7).
2. Ligan STX memiliki interaksi yang stabil terhadap reseptor Nav1.5, Bcl-2, Bcl-X_L dan Bax dibandingkan dengan ligan neoSTX dan dcSTX. Ligan neoSTX memiliki interaksi yang stabil terhadap reseptor NHE dibandingkan ligan STX dan dcSTX.

