

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan tingkat diagnosa dan kematian tertinggi yang dialami oleh wanita di seluruh dunia (Jiang *et al.*, 2018). Kanker ini menyerang 2,1 juta wanita setiap tahunnya. Diperkirakan kanker payudara mengakibatkan 627.000 kematian atau sekitar 15% dari total kematian akibat kanker di kalangan wanita pada tahun 2018 (*World Health Organization*, 2018). Di Indonesia, kanker payudara menempati peringkat teratas dalam data statistik kanker dengan 58.256 kasus dan jumlah kematian sebesar 22.692 (*World Health Organization*, 2019).

Terapi sistemik kanker payudara non metastasis diterapkan berdasarkan tiga subtype kanker payudara. Ketiga subtype tersebut ialah: (1) reseptor hormon positif; (2) reseptor hormon negatif yang melibatkan *human epidermal growth factor receptor* (HER2); dan (3) *triple-negative* yang melibatkan *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Reseptor hormon positif melibatkan reseptor estrogen alfa (*estrogen receptor alpha*, ER α) dan reseptor progesteron (*progesteron receptor*, PR) (Changavi *et al.*, 2015; Waks & Winer, 2019). Aktivasi keempat reseptor tersebut menginisiasi beberapa jalur persinyalan tertentu yang memicu inisiasi dan progresi sel kanker payudara (Acharya *et al.*, 2019). Terapi sistemik dibagi menjadi kemoterapi dan terapi hormon. Agen kemoterapi dan terapi hormon yang umum digunakan dalam terapi kanker payudara adalah tamoxifen, paclitaxel, dan docetaxel (Israel *et al.*, 2018; Waks & Winer, 2019).

Tamoxifen berperan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan mencegah kanker payudara untuk muncul kembali (Helmestam *et al.*, 2012). Tamoxifen bekerja sebagai antagonis ER α dengan berkompetisi terhadap estrogen yang mengikat ER α (Hu *et al.*, 2015). Tamoxifen juga berkontribusi sebagai terapi kanker payudara subjenis reseptor progesteron positif (PR+) yang mampu menurunkan risiko kematian dan mencegah sel kanker payudara untuk muncul kembali (Yang *et al.*, 2012). Berbeda dengan tamoxifen, paclitaxel digunakan secara umum dalam terapi kanker payudara subjenis reseptor hormon negatif atau HER2 (Waks & Winer, 2019). Paclitaxel bekerja dengan menghambat

pertumbuhan tumor dan menginduksi apoptosis (Zhang *et al.*, 2018). Sementara itu, docetaxel merupakan agen kemoterapi yang dinilai efektif sebagai terapi metastasis kanker payudara. Sitotoksitas docetaxel dilaporkan efektif terhadap EGFR dalam sel kanker payudara yang mengekspresikan EGFR (Yewale *et al.*, 2018). Docetaxel merupakan obat komersial yang umum digunakan dalam terapi kanker payudara subjenis *triple-negative* (Isakoff, 2010).

Akan tetapi, agen terapi sistemik memiliki toksisitas tinggi dan efek samping yang berdampak langsung terhadap kualitas hidup pasien kanker payudara (Chan & Ismail, 2014; Waks & Winer, 2019). Selain itu, munculnya resistensi terhadap kemoterapi akibat adanya mutasi turut menjadi hambatan dalam terapi kanker payudara (Israel *et al.*, 2018). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai agen antikanker dari berbagai sumber (Abd El-Hack *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian berorientasi pada pemanfaatan fitokimia tumbuhan dan herbal sebagai kandidat antikanker payudara (Shareef *et al.*, 2016). Xu *et al.* (2019) melaporkan bahwa senyawa-senyawa flavon memiliki potensi yang baik untuk menghambat proliferasi dan aktivitas molekuler sel kanker payudara. Tidak hanya flavon, toosendanin yang merupakan senyawa triterpenoid dilaporkan berpotensi dalam menginhibisi dan menurunkan ekspresi gen yang meregulasi aktivasi jalur pertumbuhan sel kanker payudara (Kai *et al.*, 2018).

Dalam 35 tahun terakhir, urgensi akan senyawa antikanker lain semakin meningkat (Talero *et al.*, 2015), sehingga memperluas eksplorasi penelitian akan senyawa kandidat antikanker selanjutnya. Salah satu sumber alternatif yang dilaporkan mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker adalah mikroalga (Abd El-Hack *et al.*, 2019; Talero *et al.*, 2015). Beberapa fitokimia dalam mikroalga lebih tinggi dibandingkan tumbuhan (Prabakarana *et al.*, 2018).

Mikroalga *Spirulina platensis* dilaporkan memiliki sifat terapeutik, seperti kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker (Zaid *et al.*, 2015). Mikroalga *Spirulina platensis* kaya akan protein, karotenoid, asam lemak esensial, vitamin, dan mineral (Koničková *et al.*, 2014). *Spirulina platensis* merupakan spesies mikroalga yang penting karena kandungan pigmen alaminya yang tinggi (Sommella *et al.*, 2018).

Pigmen mikroalga *Spirulina platensis* terbagi dalam dua kelas pigmen: C-fikosianin dan karotenoid. Pigmen utama *Spirulina platensis* adalah C-fikosianin (251,2 mg/g biomassa kering), sementara dari kelas karotenoid terdiri atas: *trans*- β -karoten (2,30 mg/g biomassa kering), 9-*cis*- β -karoten (0,38 mg/g biomassa kering), *trans*-zeaxanthin (1,27 mg/g biomassa kering), dan *trans*-diatoxanthin (0,26 mg/g biomassa kering). Pigmen-pigmen tersebut berkontribusi besar dalam aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antiobesitas, dan neuroprotektif *Spirulina platensis* (Morançais *et al.*, 2018; Park *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa serbuk pigmen C-fikosianin yang berasal dari mikroalga *Spirulina platensis* mampu menghambat proliferasi, metastase, dan angiogenesis, serta menginduksi apoptosis sel kanker payudara (Bharathiraja *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2010; Ravi *et al.*, 2015). C-fikosianin menekan proliferasi sel dengan menghambat progresi siklus sel melalui jalur siklin D1 dan CDK2 (Jiang *et al.*, 2018). Selain itu, pigmen ini juga berperan dalam menginduksi apoptosis sel kanker payudara dengan menurunkan regulasi jalur persinyalan MAPK (Ravi *et al.*, 2015). Fikosianobilin yang merupakan kromofor C-fikosianin berupa komponen tertrapirrol juga dilaporkan memiliki aktivitas antikanker dengan menghambat proliferasi sel kanker pankreas (Koničková *et al.*, 2014).

Pigmen karotenoid diketahui memiliki aktivitas antikanker payudara. Konsumsi pigmen karotenoid mampu menurunkan risiko kanker payudara subjenis reseptor estrogen negatif (Zhang *et al.*, 2012). Senyawa karotenoid secara umum mampu menurunkan risiko kanker payudara secara signifikan hingga 18–28% (Eliassen *et al.*, 2015).

Desain obat melalui pendekatan *in silico* dan pemodelan molekuler menjadi topik riset yang banyak diminati saat ini karena efisiensinya yang tinggi dari segi waktu dan biaya (Wadood *et al.*, 2013). Studi *in silico* mampu mengeksplorasi aktivitas biologis suatu senyawa yang dinyatakan sebagai afinitas ligan terhadap reseptor (Muchtaridi *et al.*, 2017). Karakteristik ligan di sisi pengikatan protein target dan proses biokimia yang terjadi dapat dijelaskan melalui pendekatan *molecular docking*. Proses *docking* terdiri atas dua tahapan dasar: (1) prediksi

konformasi, posisi, dan orientasi ligan dalam sisi pengikatan protein; (2) pengujian afinitas pengikatan (Meng *et al.*, 2012).

Sistem protein-ligan-pelarut merupakan sistem termodinamika yang di dalamnya terjadi interaksi dan pertukaran panas yang bersifat kompleks. Hubungan antar komponen dalam sistem dan transfer kalor diatur oleh hukum termodinamika. Energi penggerak yang mengatur hubungan antara protein ligan merupakan hasil dari berbagai interaksi dan pertukaran energi yang terjadi antara komponen dalam sistem. Energi penggerak tersebut teridentifikasi sebagai energi bebas Gibbs. Pengikatan protein-ligan hanya terjadi bila perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) sistem bernilai negatif saat sistem mencapai kesetimbangan pada suhu dan tekanan tetap. ΔG turut menentukan kestabilan kompleks protein-ligan, atau afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor (Du *et al.*, 2016).

Studi *in silico* sejumlah fitokimia tumbuhan dengan reseptor hormon kanker payudara telah banyak diteliti sebelumnya, sebagaimana yang dilaporkan oleh Muchtaridi *et al.* (2017). Muchtaridi *et al.* (2017) mensimulasikan pembentukan kompleks protein ligan ER α (Kode PDB: 3ERT) dengan senyawa-senyawa kalkon. ER α dengan kode PDB 3ERT dipilih karena memiliki parameter dan resolusi yang baik. Penelitian lain dilakukan oleh Pratama *et al.* (2019) yang mensimulasikan senyawa turunan pinostrobin yang merupakan kelompok senyawa flavanon dengan PR (Kode PDB: 3D90). Sementara Widowati *et al.* (2019) mensimulasikan senyawa turunan flavonoid dengan HER2 (Kode PDB: 3PP0), sedangkan Acharya *et al.* (2019) mensimulasikan senyawa furokumarin dengan EGFR (Kode PDB: 2J6M). Akan tetapi, simulasi *molecular docking* pigmen mikroalga *Spirulina platensis* terhadap reseptor hormon kanker payudara belum banyak dieksplorasi.

Mengacu pada penelitian-penelitian tersebut, penelitian ini akan mensimulasikan reseptor hormon kanker payudara ER α (Kode PDB: 3ERT), PR (Kode PDB: 3D90), HER2 (Kode PDB: 3PP0), dan EGFR (Kode PDB: 2J6M) dengan pigmen C-fikosianin, fikosianobilin, *trans*- β -karoten, 9-*cis*- β -karoten, *trans*-zeaxanthin, dan *trans*-diatoxanthin. ER α dan PR merepresentasikan kanker payudara subjenis reseptor hormon positif (*hormon receptor positive*, HR+), HER2 merupakan reseptor target untuk kanker payudara subjenis reseptor hormon negatif (*hormon receptor negative*, HR-), sementara EGFR adalah reseptor target kanker

payudara subjenis *triple negative* (Wahba & El-Hadaad, 2015; Waks & Winer, 2019). Afinitas pengikatan dan interaksi molekuler pigmen akan dibandingkan dengan obat komersial tamoxifen, paclitaxel, dan docetaxel. Selanjutnya ditentukan pigmen yang paling efektif sebagai kandidat terapi setiap subjenis kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, perumusan masalah umum dalam penelitian ini adalah “Bagaimana potensi pigmen mikroalga *Spirulina platensis* sebagai agen antikanker payudara berdasarkan kajian *molecular docking*?”. Untuk memfokuskan pembahasan, maka rumusan masalah tersebut dijabarkan menjadi beberapa sub masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana afinitas pengikatan dan interaksi molekuler kluster pigmen fikosianin yang terdiri dari *C*-fikosianin dan fikosianobilin, kluster karoten yang terdiri dari *trans*- β -karoten dan *9-cis*- β -karoten, serta kluster xantofil yang terdiri dari *trans*-zeaxanthin dan *trans*-diatoxanthin dari mikroalga *Spirulina platensis* terhadap reseptor hormon kanker payudara ER α , PR, HER2, dan EGFR?
2. Bagaimana efektivitas pigmen kluster pigmen fikosianin yang terdiri dari *C*-fikosianin dan fikosianobilin, kluster karoten yang terdiri dari *trans*- β -karoten dan *9-cis*- β -karoten, serta kluster xantofil yang terdiri dari *trans*-zeaxanthin dan *trans*-diatoxanthin dari mikroalga *Spirulina platensis* sebagai agen antikanker payudara bila dibandingkan dengan obat komersial yang umum digunakan dalam terapi kanker payudara?
3. Pigmen manakah yang paling efektif sebagai kandidat terapi setiap subtype kanker payudara?

1.3 Tujuan

Mengacu pada rumusan masalah di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi pigmen yang berasal dari mikroalga *Spirulina platensis* sebagai agen antikanker payudara. Tujuan penelitian ini dijabarkan menjadi beberapa sub tujuan sebagai berikut:

1. Menganalisis afinitas pengikatan dan interaksi molekuler kluster pigmen fikosianin yang terdiri dari *C*-fikosianin dan fikosianobilin, kluster karoten

yang terdiri dari *trans*- β -karoten dan 9-*cis*- β -karoten, serta klaster xantofil yang terdiri dari *trans*-zeaxanthin dan *trans*-diatoxanthin dari mikroalga *Spirulina platensis* terhadap reseptor hormon kanker payudara ER α , PR, HER2, dan EGFR.

2. Membandingkan efektivitas klaster pigmen fikosianin yang terdiri dari C-fikosianin dan fikosianobilin, klaster karoten yang terdiri dari *trans*- β -karoten dan 9-*cis*- β -karoten, serta klaster xantofil yang terdiri dari *trans*-zeaxanthin dan *trans*-diatoxanthin dari mikroalga *Spirulina platensis* sebagai agen antikanker payudara terhadap obat komersial yang umum digunakan dalam terapi kanker payudara.
3. Menentukan pigmen yang memiliki efektivitas tertinggi sebagai kandidat terapi setiap subtype kanker payudara.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam memberikan informasi mengenai potensi pigmen C-fikosianin, fikosianobilin, *trans*- β -karoten, 9-*cis*- β -karoten, *trans*-zeaxanthin, dan *trans*-diatoxanthin yang berasal dari mikroalga *Spirulina platensis* sebagai agen antikanker payudara terhadap reseptor hormon kanker payudara ER α , PR, HER2, dan EGFR untuk digunakan pada penelitian lanjutan sejenis maupun pengujian secara eksperimental di laboratorium.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini tersusun atas lima bab utama. Bab I terbagi kembali dalam lima sub bab: (1) latar belakang; (2) rumusan masalah; (3) tujuan penelitian; (4) manfaat penelitian dan; (5) struktur organisasi. Dalam latar belakang, dikemukakan berbagai landasan yang menjadi titik tolak alasan dilakukannya penelitian. Berkaitan dengan latar belakang tersebut, muncul rumusan masalah yang berisi pertanyaan rinci mengenai ruang lingkup masalah yang akan diteliti. Selanjutnya, tujuan penelitian yang menjabarkan beberapa poin mengenai hasil yang akan dicapai dalam penelitian. Mengacu pada tujuan penelitian, terdapat manfaat penelitian yang menjelaskan mengenai dampak yang muncul dari ketercapaian tujuan penelitian. Kemudian terdapat struktur organisasi yang berisi penjelasan rinci mengenai sistematika skripsi ini.

Bab II berisi pemaparan teoritis yang mendeskripsikan topik yang berkaitan dalam penelitian ini. Kajian pustaka terdiri dari: (1) kanker payudara; (2) reseptor estrogen; (3) reseptor progesteron; (4) reseptor *human epidermal growth factor 2* (HER-2); (5) reseptor *epidermal growth factor* (EGFR); (6) mikroalga *Spirulina platensis*; (7) pigmen C-fikosianin; (8) pigmen fikosianobilin; (9) pigmen karotenoid; (10) *molecular docking* (penambatan molekuler); (11) AutoDock Vina; (11) PyMol; dan (12) PRISM. Landasan teori tersebut menjadi referensi yang mendukung penelitian.

Bab III terbagi dalam tiga sub bab, yaitu: (1) waktu dan tempat penelitian; (2) alat dan bahan; (3) metode penelitian. Bab III memberikan gambaran umum mengenai tahapan penelitian dengan disajikannya bagan alir penelitian. Tidak hanya itu, dalam bab III juga dijelaskan prosedur penelitian secara terperinci.

Bab IV mengemukakan hasil yang dicapai dalam penelitian ini. Di dalamnya juga dipaparkan pembahasan mengenai hasil tersebut dengan membandingkannya terhadap literatur yang relevan. Pembahasan tersebut dimaksudkan untuk menjawab rumusan masalah.

Bab V berisi simpulan, implikasi, dan rekomendasi. Simpulan penelitian memberikan deskripsi mengenai hasil analisis dan pembahasan yang sebelumnya telah dikemukakan dalam bab IV. Sementara itu, implikasi dan rekomendasi berisi saran yang diajukan untuk penelitian lebih lanjut dan masukan bagi pihak-pihak terkait.