

## **ANALISA FAKTOR GENETIK TERKAIT *ESTROGEN RECEPTOR* TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA PADA WANITA**

**I Gede Wisnu Nugraha<sup>1</sup>, Anna Lewi Santoso<sup>2</sup>, Pratika Yuhyi Hernanda<sup>3\*</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>2</sup>Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>3</sup>Bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Dukuh Kupang XXV/54, Surabaya

\*Email: yuhyi\_h@yahoo.com (*corresponding author*)

### **Abstrak**

*Kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari sel-sel payudara. Beberapa faktor resiko yang dapat memunculkan kejadian kanker payudara pada wanita diantaranya ada faktor genetik dan non genetik. Faktor genetik diantaranya seperti riwayat penyakit dari keluarga dan riwayat kelainan bawaan. Untuk yang non genetik dipengaruhi oleh faktor demografi, faktor lingkungan, reproduksi, dan kelainan lain. Faktor genetik sangat dipengaruhi oleh faktor hormonal yaitu hormon estrogen dan hormon progesteron yang sangat berperan terhadap terjadinya kanker payudara pada wanita. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisa faktor genetik terkait estrogen receptor terhadap kejadian kanker payudara pada wanita. Penelitian ini menggunakan metode narrative review (NR), dimana data penelitian diperoleh dari hasil studi yang telah dilakukan oleh peneliti terdahulu lainnya. Sumber data berupa jurnal artikel yang diperoleh dari pencarian Google Scholar, Pubmed, dan Proquest. Dalam penelitian ini akan dianalisa secara detail fungsi dan cara kerja gen terkait Estrogen Receptor  $\alpha$  dan Estrogen Receptor  $\beta$ . Dari data hasil pencarian didapatkan bahwa gen-gen estrogen receptor  $\alpha$  dan  $\beta$  dipisahkan melalui 5 mekanisme fungsi yaitu proliferasi sel, apoptosis, gen suppressor tumor, migrasi/metastasis dan angiogenesis yang berhubungan dengan kanker payudara. Kesimpulan dari data tersebut dilihat dari mekanisme yang terjadi pada upregulasi dan downregulasi pada gen estrogen receptor  $\alpha$  dan  $\beta$  terlihat lebih dominan pada mekanisme peningkatan/penghambatan proliferasi sel. Dimana ER  $\beta$  berperan sebagai modulator negatif pada aksi ER  $\alpha$  yang memberi efek supresi pertumbuhan dimana efek berlawanan tersebut dapat menghasilkan proses proliferasi jaringan yang seimbang.*

**Kata kunci:** *Kanker Payudara, Reseptor Estrogen, Aktivasi gen terkait ER  $\alpha$ , Aktivasi gen terkait ER  $\beta$*

### **PENDAHULUAN**

Kanker adalah kondisi ketika sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, dapat mengalami pertumbuhan yang tidak normal dan cepat sehingga sel tidak terkendali. Jadi ada beberapa jenis kanker yang banyak menyebabkan diantaranya adalah kanker paru-paru, hati, perut, kolorektal, payudara dan esofagus (Anggorowati, 2013) Menurut WHO 8-9% wanita akan mengalami kanker payudara yang menandakan bahwa jenis kanker yang banyak ditemui pada wanita adalah kanker payudara setiap tahun lebih dari 250.000 atau setiap jam terdapat 28 kasus baru kanker payudara terdiagnosa di Eropa dan kurang lebih 175.000 atau setiap jam terdapat 19 kasus baru kanker payudara terdiagnosa di Amerika Serikat. Selain itu menurut NCI (*National Cancer Institute*) terdapat perkiraan kasus

baru 232.340 wanita dan 2.240 pria sedangkan kasus kematian akibat kanker payudara sejumlah 39.620 wanita dan 410 pria (Sathyamoorthy & Lange, 2020). Di Indonesia kasus kanker payudara itu menempati urutan kedua setelah kanker serviks. Estimasi insidens kanker payudara di Indonesia sebesar 40 per 100.000 perempuan dan kanker serviks 17 per 100.000 perempuan. Jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia pada tahun 2013 yaitu sebesar 61.682. Pada tahun 2010 jenis kanker tertinggi pada pasien rawat inap di rumah sakit seluruh Indonesia adalah kanker payudara (28,7%), keudian pada posisi kedua kanker leher rahim (12,8%). Prevalensi tertinggi kanker payudara berada di DI Yogyakarta (2,4%), Sumatera Barat (0,9%), Aceh (0,8) dan Jawa Tengah (0,7%), namun untuk jumlah kasus kanker serviks, kanker payudara, dan kanker prostat tertinggi berada di Provinsi Jawa Tengah dan Jawa Timur (Sari et al., 2018)

Beberapa faktor resiko yang dapat memunculkan kejadian kanker payudara pada wanita diantaranya ada faktor genetik dan non genetik.. Faktor genetik diantaranya seperti riwayat penyakit dari keluarga dan riwayat kelainan bawaan dari lahir. Untuk yang non genetik contohnya dipengaruhi oleh faktor demografi, faktor lingkungan, reproduksi, dan kelainan lain. Faktor genetik sendiri sangat dipengaruhi oleh faktor hormonal yaitu hormon estrogen dan hormon progesteron yang sangat berperan terhadap terjadinya kanker payudara pada wanita (Nanto et al., 2017)

Untuk kemunculan kanker payudara hormon estrogen lebih dapat memicu timbulnya kejadian kanker payudara karena berdasarkan penelitian Warjianto *et al.* (2020)(Warjianto et al., 2020) kadar estrogen yang tinggi dalam darah merupakan faktor risiko terjadinya kanker payudara. Jika suatu reseptor berikatan dengan estrogen, maka akan terjadi perubahan formasi reseptor yang memungkinkan terjadinya ikatan koaktivator dan mengaktifkan faktor transkripsi.

Aktivasi transkripsi gen akan mengarahkan sintesis protein tertentu yang kemudian mempengaruhi berbagai fungsi sel tergantung macamnya dan tergetnya. Struktur payudara normal terdiri dari epitel payudara yang memiliki reseptor estrogen dan progesterone. Kedua reseptor ini merupakan penanda yang ditemukan pada sebagian besar kanker payudara (Nanto et al., 2017)

Keterkaitan gen pada kanker payudara dipengaruhi oleh reseptor penanda dari kanker seperti *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron receptor* (PR), dan *Human Epidermal Growth Factor receptor 2* (HER2). Dari ketiga reseptor ini, reseptor estrogen mempunyai peran yang lebih dibandingkan reseptor lainnya karena fungsi yang dimiliki karena *estrogen receptor* (ER) merupakan salah satu anggota reseptor inti yang memperantarai aksi hormon estrogen didalam tubuh(Heldring et al., 2010) dimana *Estrogen receptor* itu berperan penting sebagai pengatur dan penyeimbang gen yang menjadi target hormon estrogen (Heldring et al., 2010). Untuk *estrogen receptor* terdapat dua reseptor yang dikenal yaitu *estrogen receptor alfa* (ER $\alpha$ ) dan *estrogen receptor beta* (ER $\beta$ ) (Roy & Vadlamudi, 2012), aktivasi kedua jenis reseptor ini menyebabkan transkripsi gen tertentu yang merupakan elemen estrogen spesifik (Suparman & Suparman, 2014). Kegunaan dari ER  $\alpha$  adalah untuk stimulasi estrogen pada ekspresi gen dan proliferasi sel serta menentukan perkembangan sel kanker sedangkan ER  $\beta$  bertindak sebagai modulator negatif pada aksi ER  $\alpha$  dan memberikan efek supresi pertumbuhan. Efek berlawanan tersebut akan menghasilkan jaringan yang seimbang (Vadlamudi & Department, 2012)

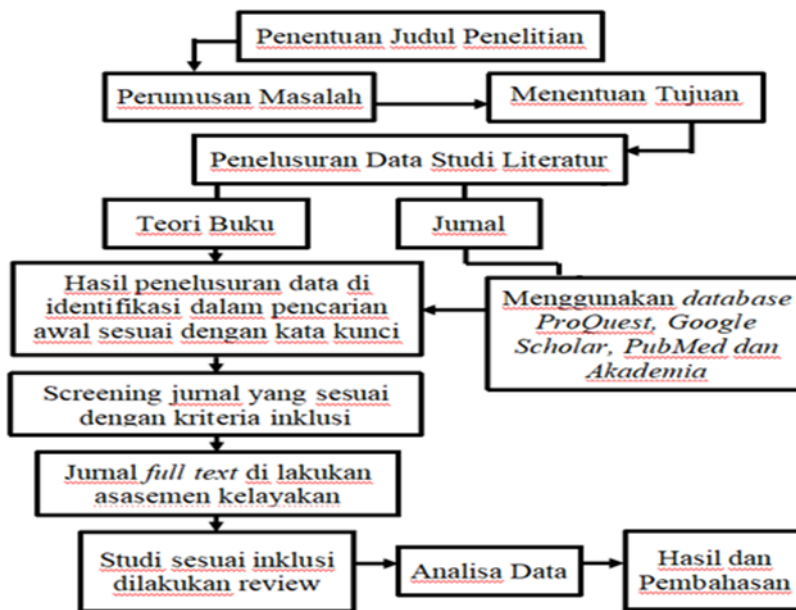
Salah satu titik tangkap pengobatan kanker khususnya kanker payudara adalah dengan menghambat aktivitas estrogen pada *estrogen receptor  $\alpha$* . ER $\alpha$  bisa didapatkan pada sel kanker endometrium, payudara, stroma ovarium, dan hipotalamus. Protein ER $\beta$  ekspresinya terdapat dalam ginjal, otak, tulang, jantung, paru-paru, mukosa usus, prostat, dan sel endotel (Nanto et al., 2017)

## METODE

### Desain Penelitian

Penelitian tentang “Analisa Faktor Genetik Terkait *Estrogen Receptor* Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita” ini menggunakan metode *narrative review* (NR). Semua data yang digunakan dalam penelitian ini bukan berdasarkan observasi secara langsung, tetapi diperoleh dari hasil studi yang telah dilaporkan oleh peneliti terdahulu lainnya (kajian pustaka).

### Diagram Pendekatan Masalah



Berdasarkan kerangka pendekatan masalah diatas, studi literature ini bertujuan menganalisa faktor genetik terkait *estrogen receptor* terhadap kejadian kanker payudara. Data mengenai faktor genetik terkait estrogen receptor pada penderita kanker payudara tersebut diperoleh dari data sekunder, yang merupakan hasil penelitian dari peneliti-peneliti sebelumnya.

### Database Pencarian

Sumber data berupa jurnal artikel diperoleh dari pencarian Google Scholar, Pubmed, Proquest berdasarkan topik yang telah ditentukan. Pencarian literature dilakukan pada bulan Januari 2010 sampai dengan Desember 2020.

### ANALISA DATA

Penulis akan menganalisa secara detail fungsi dan cara kerja gen terkait aktivasi ER  $\alpha$  dan ER  $\beta$  sehingga dapat dibuat sebuah kesimpulan yang menggambarkan penjelasan “Faktor Genetik terkait *Estrogen Receptor* terhadap kejadian Kanker Payudara pada Wanita”.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang tidak termasuk kulit payudara. Kanker payudara terjadi juga karena meningkatnya aktifitas proliferasi (memperbanyak sel) pada payudara serta kelainan yang menurunkan regulasi kematian sel (apoptosis). Hilangnya kontrol atas proliferasi sel dan apoptosis mengakibatkan sel berproliferasi secara terus-menerus tanpa adanya batas kematian. Apoptosis menyebabkan ketidakmampuan dalam mendeteksi kerusakan sel akibat kerusakan DNA, sehingga sel-sel abnormal tumbuh terus-menerus tanpa kendali (Purnamasari, 2015). Karsinoma payudara dapat menyebar secara langsung melalui pembuluh darah dan pembuluh kapiler yang menimbulkan metastase ke organ dekat maupun jauh diantaranya limfogen yang menjalar ke jaringan limfe aksilasis. Kanker ini menimbulkan benjolan dan dari sel epidermis (Prajoko, 2018).

### Mekanisme Upregulasi Gen terkait *Estrogen Receptor $\alpha$*

Berdasarkan pertumbuhan sel dipengaruhi oleh beberapa fungsi, dibawah ini akan dikelompokan gen-gen beserta fungsinya

#### 1. Proliferasi Sel

Pada mekanisme upregulasi gen terkait *estrogen receptor  $\alpha$* , gen yang fungsinya meningkatkan proliferasi sel jika diupregulasi fungsinya maka yang terjadi adalah proliferasi sel semakin meningkat dan tidak terkontrol yang akhirnya menyebabkan tumbuhlah jaringan tumor/kanker. Terdapat gen-gen yang diupregulasi fungsi proliferasinya

##### a. GREB1 (GREB1 protein)

GREB1 adalah gen responsif estrogen awal, dan ekspresinya berkorelasi dengan kadar estrogen pada pasien kanker payudara. Selain itu, GREB1 dapat merangsang proliferasi sel kanker payudaranya, ovarium, dan prostat. Pada kanker payudara ER-positif, tingkat plasma estradiol dan ekspresi ER berkorelasi positif dengan ekspresi GREB1 (Cheng et al., 2018).

##### b. IGFBP4 (*Insulin-like growth factor binding protein 4*)

IGFBP4 mempunyai peran penghambatan pertumbuhan dan dilaporkan sebagai gen yang diatur turun, tetapi pada karsinoma sel ginjal sel ini dapat mempromosikan perkembangan tumor. Pada pasien kanker payudara, ekspresi IGFBP4 dianggap sebagai faktor prognostik independen dengan prognosis yang lebih baik pada pasien dengan ER tumor payudara. Mengatur pertumbuhan dan perkembangan jaringan dan organ dengan mengatur sinyal IGF negatif (Praveen Kumar et al., 2014).

##### c. HSPB8 (*Heat-shock 22 kDa protein 8*)

Adalah sebuah gen yang sangat diekspresikan pada tumor non-endokrin, yang umumnya meningkatkan proliferasi sel dan/atau menginduksi apoptosis (Sun et al., 2007). HSPB8 ditemukan sebagai salah satu transkrip yang paling diinduksi dalam sel kanker payudara dan ternyata HSPB8 memiliki peran dalam mekanisme yang mengatur siklus sel dan migrasi sel dalam sel MCF-7 (Piccolella et al., 2017).

##### d. IL-20

Merupakan satu-satunya gen yang diekspresikan dalam sel MCF-7 yang diobati dengan estradiol (E2) dan induksi ekspresi IL-20 oleh estrogen dan diatur secara epigenetik. Molekul IL memainkan peran penting dalam lingkungan mikro tumor dan dalam mengaktifkan pertumbuhan dan perkembangan tumor (Farc & Cristea, 2019)

##### e. BUB1 (*BUB1 budding uninhibit by benzimidazoles 1 homolog*)

BUB1 adalah protein pos pemeriksaan mitosis yang diekspresikan secara berlebihan pada kanker payudara dan kanker lainnya, dan ekspresinya berkorelasi dengan prognosis klinis yang buruk. Pada penelitian dinyatakan bahwa sel pemicu

- glioblastoma memiliki defek perlekatan kinetokor-mikrotubulus yang mematkan yang ditekan oleh adanya BUB1.(Han et al., 2015)
- f. CDC20 (*cell division cycle 20homolog*)  
Adalah komponen penting dari pembelahan sel dan bertanggung jawab atas inisiasi anaphase yang diatur oleh degradasi securing. Fungsi Cdc20 sangat diatur oleh pos pemeriksaan perakitan spindle untuk memastikan pemisahan tepat waktu kromatida adik dan integritas genom (Karra et al., 2014). Serta dapat memperlihatkan fungsi onkogenik dan memainkan peran penting dalam tumorigenesis dan perkembangan tumor padat. Cacat dalam fungsi CDC20 karena itu dapat menghentikan penghentian mitosis, yang mengarah ke tumorigenesis (Alfarsi et al., 2019).
- g. SLC7A5 (*Solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 5*)  
Adalah pengangkut natrium-independen dan bertindak sebagai penukar asam amino dengan mengangkut asam amino netral besar seperti leusin, fenilalanin dan triptofan melalui pertukaran dengan glutamin intraseluler. Diketahui bahwa sistem transportasi asam amino memainkan peran utama dalam mempertahankan proliferasi sel kanker dengan memasok asam amino yang diperlukan untuk sintesis protein dan dengan aktivasi sinyal nutrisi melalui kompleks mTORC (El Ansari et al., 2018)
- h. RNASEH2A (*Ribonuclease H2, large subunit*) *Similar to ubiquitin-conjugating enzyme E2S*)  
Adalah anggota dari keluarga RNase HII yang bertindak dalam replikasi DNA dengan memediasi penghilangan primer RNA fragmen Okazaki untai tertinggal. RNASEH2A meningkatkan agresivitas tumor kanker payudara ER-positif dan meningkatkan kemungkinan hasil yang buruk. Oleh karena itu, menekan ekspresi RNASEH2A kemungkinan akan menghambat pertumbuhan tumor begitu juga sebaliknya upregulasi dari gen tersebut akan meningkatkan pertumbuhan tumor dan meningkatkan invasi tumor ke jaringan lain (Shen et al., 2020).
- i. UBE2S (*Ubiquitin-conjugating enzyme E2S*)  
Upregulasi UBE2S telah diamati pada jaringan kanker manusia dan berkorelasi dengan prognosis yang buruk. UBE2S memainkan peran kunci dalam mengendalikan perkembangan kanker paru-paru dengan mengatur omset beberapa gen yang terlibat dalam kanker paru-paru, khususnya p53, begitu pula UBE2S berkontribusi terhadap tumorigenesis di HCC sebagian oleh degradasi proteasomal. Meningkatkan UB2S berarti mengakibatkan peningkatan proliferasi serta menghambat apoptosis (Bui et al., 2021).
- j. C10orf3 (*Chromosome 10 open reading frame 3*)  
Cep55/c10orf3 bertindak sebagai antigen tumor terkait karsinoma payudara baru. Sebagai protein bundling mikrotubulus yang diperlukan untuk sitokinesis. Jika gen itu dihentikan maka akan menghambat proliferasi sel - sel kanker dan juga sebaliknya akan meningkatkan proliferasi sel. Sel itu terletak di gelendong mitosis selama prometafase dan metafase dan direkrut ke dalam tubuh bagian tengah selama sitokinesis (Y. Wang et al., 2016)
- k. TPD52L1 (*Tumor protein D52-like 1*)  
Adalah anggota keluarga TPD52 dan ekspresinya sangat upregulated pada transisi G2/M pada kanker payudara. Hal ini juga menunjukkan bahwa ekspresi deregulasi protein yang diatur siklus sel TPD52L1 dapat mempengaruhi penyelesaian mitosis (M. Yang et al., 2015).

- I. PPM 1 E (*Protein phosphatase 1E (PP2C domain containing)*)  
Eksresi berlebihan Ppm1E menginduksi penghambatan AMPK lebih lanjut dan aktivasi mTORC1 untuk meningkatkan proliferasi sel AGS (Williams et al., 2008).
2. Penghambatan apoptosis  
Dalam mekanisme ini, gen yang fungsinya menghambat apoptosis secara normal, jika diupregulasi fungsi dari gen tersebut maka terjadi proses penghambatan dari apoptosis sehingga peningkatan fungsi lain semakin meningkat seperti proliferasi sel yang menyebabkan efek peningkatan karsinogenesis
  - a. UGT2B17 (*UDP glycosyltransferase 2 family, polypeptide B17*)  
Termasuk family UDP-glucuronosyltransferases, enzim yang mengkatalisis transfer asam glukuronat dari asam uridin difosfoglukuronat ke berbagai substrat, termasuk hormon steroid, juga memetabolisme 3-hydroxycotinine, yang merupakan metabolit nikotin. Dalam penelitian (D. G. Hu et al., 2021) menyebutkan bahwa ekspresi UGT2B17 yang diregulasi di jaringan kanker jika ditingkatkan fungsinya maka dapat meningkatkan pertumbuhan sel dan otomatis menghambat apoptosis sel (D. G. Hu et al., 2021).
  - b. CCNA2 (*Cyclin A2*)  
Cyclin A2 merupakan pengatur perkembangan siklus sel dengan berinteraksi dengan CDK kinase. Dapat digunakan sebagai pengatur siklus sel, overexpressed pada banyak kanker manusia, termasuk kanker payudaranya yang dimana jika ditingkatkan fungsinya dapat menghambat apoptosis (Xing et al., 2021).
  - c. HMGB2 (*High-mobility group box 2*)  
HMGB2 adalah protein kromatin yang mengandung 2 kotak mobilitas tinggi dari 80 asam amino yang membentuk tiga –heliks diatur dalam bentuk L, yang mengikat alur kecil DNA. HMGB2 diidentifikasi sebagai protein berinteraksi SRC-1 dalam pengaturan tahan endokrin (He et al., 2020).
  - d. TPD52L1 (*Tumor protein D52-like 1*)  
Manurut sumber suatu penelitian Yang et al. (2015), protein ini juga dilaporkan terlibat dalam proliferasi sel dan pensinyalan kalsium. Ia juga berinteraksi dengan mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5 (MAP3K5/ASK1) dan secara positif mengatur apoptosis yang diinduksi MAP3K5. Tetapi gen ini tetap lebih berpengaruh ke proliferasi sel (M. Yang et al., 2015).
3. Penghambatan gen suppressor tumor  
Gen yang mempunyai fungsi untuk menghambat gen suppressor tumor jika fungsi gennya diupregulasi, maka menyebabkan efek penghambatan suppressor tumor yang lebih tinggi sehingga fungsi pertumbuhan meningkat dan terjadi pertumbuhan tumor yang tidak terkendali
  - a. PKIB (*Protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor beta*)  
PKIB adalah protein yang pada manusia dikodekan oleh gen PKIB. *Protein kinase inhibitor-β* (PKIB) bergantung pada cAMP yang dianggap sebagai salah satu faktor pengatur yang mengendalikan jalur pensinyalan protein kinase A yang bergantung pada cAMP. Gen ini mengkode keluarga penghambat sel pada kanker payudara yang fungsinya menghambat pada tumor tetapi didalam sebuah penelitian (Williams et al., 2008) dinyatakan bahwa gen ini meningkatkan pertumbuhan dan mobilitas pada sel kanker prostat (Williams et al., 2008).
  - b. RNASEH2A (*Ribonuclease H2, large subunit*) *Similar to ubiquitin-conjugating enzyme E2S*)

Menekan ekspresi RNA5H2A kemungkinan akan menghambat pertumbuhan tumor begitu juga sebaliknya upregulasi dari gen tersebut akan meningkatkan pertumbuhan tumor dan meningkatkan invasi tumor ke jaringan lain (Shen et al., 2020).

4. Peningkatan migrasi atau metastasis

Suatu gen mempunyai fungsi normal meningkatkan bermetastasis/migrasi sel, jika fungsinya di upregulasi maka yang terjadi dapat meningkatkan proses metastasis menjadi berlebihan yang dapat menyebabkan sel kanker dengan sangat mudah akan menyebar ke jaringan lain

a. TFF1 (*Trefoil factor 1*)

Gen TFF1 merupakan sebuah peptida yang kecil dan stabil yang disekresi epitel mamalia pada mukus yang disekresi di saluran cerna (Ishibashi et al., 2017). Gen ini dapat bermigrasi dari sel epitel lalu mendorong proses penyembuhan. TFF1 juga dapat menunjukkan ekspresi yang tinggi pada jaringan kanker payudara, terutama pada jaringan ER positif (Pelden et al., 2013).

b. CXCL12 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 12 (SDF-1))

CXCL12 adalah protein kemokin yang pada manusia dikodekan oleh gen CXCL12 pada kromosom 10, hal ini di mana-mana diekspresikan dalam banyak jaringan dan jenis sel. Sel ini dapat mendorong metastasis dalam beberapa keganasan kanker. Ekspresi yang tinggi pada stroma CXCL12 di kelompok besar pasien kanker payudara dapat berkorelasi langsung dengan kepadatan pembuluh darah dan berkorelasi terbalik dengan kekambuhan dan kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan (Ahirwar et al., 2018).

c. SIAH2 (*Seven in absentia homolog 2*)

SIAH2 adalah bagian dari kompleks ligase ubiquitin yang menargetkan protein untuk degradasi proteasomal dan meningkatkan ekspresi HIF-1 $\alpha$  dengan mengurangi kelimpahan prolyl hydroxylases. Dalam sebuah penelitian dinyatakan bahwa peningkatan fungsi SIAH2 dapat menaikkan dari metastasis (Chan et al., 2011)

d. SLC26A2 (*Solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2*)

Dimberg dkk. menyatakan dalam studi komprehensif bahwa ekspresi berlebih SLC26A2 diamati pada jenis tumor yang berbeda dibandingkan dengan sel normal. SLC26A2 bermetastasis kemudian diekspresikan dalam tulang rawan yang sedang berkembang dan matang, serta diekspresikan di paru-paru, plasenta, usus besar, ginjal, pankreas, dan testis (Demirel Kars, 2020).

e. TUBA1 (Tubulin, alpha, ubiquitous)

TUBA1 adalah gen struktural yang mengkodekan Tubulin, yang berpartisipasi dalam pembentukan mikrotubulus - protein struktural yang berpartisipasi dalam struktur sitoskeletal. TUBA1A memodelkan otak dengan berpartisipasi dalam mengarahkan migrasi neuron melalui kemampuan mikrotubulus untuk dengan mudah membentuk dan menghancurkan polimer untuk memperpanjang dan menarik kembali proses untuk menginduksi nukleokinesis (Williams et al., 2008).

f. THBS1 (Thrombospondin 1)

Trombospondin 1 adalah subunit dari protein homotrimerik terkait disulfide, dimana protein ini merupakan glikoprotein perekat yang memediasi interaksi sel-ke-sel dan sel-ke-matriks. Trombospondin-1 ketika diproduksi, trombosit mengatur atas activator plasminogen urokinase dan mempromosikan invasi sel tumor. Dalam penelitian juga dijelaskan hasil yang didapat menunjukkan bahwa THBS1 mempromosikan kanker

- payudara untuk bermetastasis ke paru-paru di antigen T tengah polyomavirus, menunjukkan bahwa THBS1 berperan dalam migrasi sel kanker payudara (T. Wang et al., 2016).
- g. OLFM1 (juga dikenal sebagai Noelin-1 dan Pancortin-1)  
Adalah protein matriks ekstraseluler yang diekspresikan dalam jantung yang sedang berkembang, sistem saraf pusat dan dalam berbagai jaringan tumor. Dengan adanya antibodi penghambat, mengidentifikasi peran spesifik OLFM1 dalam invasi sel (Lencinas et al., 2013).
5. Peningkatan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru)  
Gen yang normalnya mempunyai fungsi angiogenesis, jika gen tersebut diupregulasi maka yang akan terjadi adalah peningkatan proses dari angiogenesis/pembentukan pembuluh darah baru yang tidak terkendali yang berefek terjadinya peningkatan kanker/tumor
- a. KCKN5 (*Potassium channel, subfamily K, member 5*)  
Merupakan suatu protein transmembran yang secara selektif memfasilitasi aliran ion kalium menuruni gradien elektrokimia dan saluran kalium peka pH yang kemudian diekspresikan di banyak jaringan berbeda termasuk hati, pankreas, usus kecil, dan ginjal. Ternyata gen ini mempunyai peran spesifik tipe sel seperti proliferasi sel dan angiogenesis tetapi lebih dominan terhadap angiogenesis. KCKN5 termasuk salah satu gen yang paling diinduksi oleh estrogen melalui ER  $\alpha$  pada sel kanker payudara. Jika mekanisme gen ini ditingkatkan maka dapat meningkatkan pula karsinogenesis (Alvarez-Baron et al., 2011).
  - b. THBS1 (Thrombospondin 1)  
Selain metastasis, dalam gen THBS1 juga memiliki peran lain yaitu angiogenesis dimana THBS1 adalah stimulus kuat untuk angiogenesis folikel in vitro dan in vivo dimana mempromosikan diferensiasi sel endotel menjadi sel ujung, yang bermigrasi menjauh dari pembuluh darah yang sudah terbentuk dan memimpin pembentukan kapiler baru. Ketika gen diupregulasi maka fungsi dalam mempromosikan sel kanker akan makin meningkat (Bender et al., 2019)

### **Mekanisme Downregulasi Gen terkait *Estrogen Receptor $\alpha$***

1. Penghambatan proliferasi sel  
Jika gen yang fungsinya menghambat proliferasi sel didownregulasi fungsinya maka fungsi penghambatan proliferasi menurun sehingga sel tumbuh tidak terkendali sehingga akan membentuk tumor

  - a. ERBB2 (*v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro*)  
Pertama kali ditemukan sebagai mutan onkogenik yang poten, ketika diisolasi dari neuroglioblastoma independen atau Schwannoma yang berkembang pada tikus yang diberi karsinogen. Amplifikasi atau ekspresi berlebih dari onkogen ini telah terbukti memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan jenis kanker payudara agresif tertentu. Pensinyalan melalui keluarga reseptor ErbB2 mendorong proliferasi sel dan menentang apoptosis, dan oleh karena itu harus diatur dengan ketat untuk mencegah terjadinya pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Mitri et al., 2012).
  - b. CYP1A1 (*Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*)  
CYP1A1 adalah enzim metabolisme fase I ekstrahepatik yang ekspresinya ditekan dalam kondisi fisiologis tetapi dapat diinduksi oleh substrat melalui reseptor aril hidrokarbon (AhR). Downregulasi CYP1A1 menurunkan pembentukan koloni, menurunkan proliferasi sel, memblokir siklus sel pada G<sub>0</sub> -G<sub>1</sub> terkait dengan pengurangan cyclin D1, dan peningkatan apoptosis terkait dengan pengurangan *surviving* (Rodriguez & Potter, 2013).



- c. ZFP36L2 (*Zinc-finger protein 36, C3H type-like 2*)  
Memiliki dua domain TZF yang sangat terkonservasi yang bertanggung jawab untuk mengikat elemen kaya AU (ARE) dari mRNA messenger tertentu, yang mengakibatkan ketidakstabilan dan degradasi mRNA. Diekspresikan secara luas pada tahap awal perkembangan limfosit, memainkan peran penting dalam mengendalikan ekspresi beberapa cyclin dan *cyclin-dependent kinase* (Cdk), serta proliferasi sel (Suk et al., 2018).
2. Peningkatan apoptosis  
Gen-gen ini mempunyai fungsi melalui peningkatan apoptosis/kematian sel, jika gen didownregulasi menyebabkan terjadinya peningkatan kemampuan karsinogenesis melalui proses pertumbuhan sel yang meningkat dengan berkurangnya penghambatan apoptosis/kematian sel sehingga sel terus berkembang menjadi tumor.
    - a. CYP1A1 (*Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*)  
Dalam sebuah studi dikatakan bahwa gen ini juga mempunyai pengaruh dalam penghambatan proliferasi pada garis kanker payudara ini dikaitkan dengan penurunan ekspresi CYP1A1 dan aktivasi AMPK, yang belum pernah dijelaskan sebelumnya pada kanker payudara (Rodriguez & Potter, 2013).
  3. Aktivasi gen suppressor tumor  
Jika gen yang fungsinya mengaktivasi gen suppressor tumor itu didownregulasi fungsinya maka akan menyebabkan perubahan fungsi dimana sel tidak akan mampu lagi menghambat pertumbuhan tumor sehingga pertumbuhan sel semakin tidak terkendali
    - a. TP53INP1 (*Tumor protein p53 inducible nuclear protein 1*)  
Gen ini juga termasuk gen supresor tumor yang mempunyai peran penting dalam menekan perkembangan tumor termasuk kanker payudara melalui anti-proliferatifnya dan aktivitas pro-apoptosis (Y. Wang et al., 2018).
    - b. EFN2 (Ephrin-B2)  
Ephrin-B2 merupakan protein transmembran. Ephrin dan reseptor terkait EPH terdiri dari subfamili terbesar reseptor protein-tirosin kinase dan telah terlibat dalam memediasi peristiwa perkembangan, terutama dalam sistem saraf dan dalam eritropoiesis, Ephrin-B2 tampaknya tidak memainkan peran utama dalam proliferasi sel, melainkan ekspresi ephrin-B2 akan menyebabkan penekanan tumor. mengatur gerakan terarah dengan mengendalikan organisasi sitoskeletal dan adhesi sel (Magic et al., 2019).
  4. Penghambatan migrasi atau metastasis  
Gen yang fungsinya menghambat migrasi/metastasis sel, jika didownregulasi fungsinya maka akan menyebabkan peningkatan migrasi/metastasis sel atau semakin mudahnya sel bermigrasi/bermetastasis yang akhirnya sel akan semakin mudah untuk berkembang
    - a. TP53INP1 (*Tumor protein p53 inducible nuclear protein 1*)  
TP53INP1 juga disebut protein yang diinduksi stres (SIP), adalah gen supresor tumor yang terletak pada kromosom 8q22. TP53INP1 adalah pengatur utama p53 dalam menanggapi stres oksidatif, termasuk hipoksia penekan tumor yang terkait dengan metastasis tumor ganas. Tp53Polri1 ekspresi berlebih menghambat invasi kanker payudara, migrasi, transisi epitel-mesenkim (EMT) dan pembentukan membran

- peran penting dalam menekan perkembangan tumor termasuk kanker payudara melalui anti-proliferatifnya dan aktivitas pro-apoptosis (Y. Wang et al., 2018).
- b. EDG3 (*Endothelial differentiation, sphingolipid G-protein-coupled receptor, 3*)  
Atau bisa disebut S1PR3 adalah penentu metastasis kanker payudara yang digerakkan oleh ftalat dan kemungkinan target terapi untuk mengatur populasi BCSC. Gen ini mengkodekan anggota keluarga reseptor EDG, yang merupakan reseptor berpasangan protein G. Knockdown SPHK1 atau S1PR3 dapat meningkatkan tumorigenitas sel kanker payudara karena penghambatan migrasi menjadi tidak terkendali sehingga pertumbuhan migrasi semakin cepat. AHR yang diaktifkan BBP menargetkan transkripsi S1PR3 di SP, tetapi tidak di sel non-SP (Y. C. Wang et al., 2016).
5. Penghambatan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru)  
Gen yang normalnya mempunyai fungsi penghambatan angiogenesis, jika gen tersebut downregulasi maka akan terjadi peningkatan proses dari angiogenesis/pembentukan pembuluh darah baru yang tidak terkendali yang berefek terjadinya peningkatan kanker/tumor

### **Mekanisme Upregulasi Gen terkait *Estrogen Receptor 6***

1. Proliferasi sel
  - a. ESR2 (*Estrogen receptor 2 (ERb)*)  
ESR2 merupakan gen yang mengkode ER  $\beta$  juga dikenal sebagai NR3A2 (reseptor nuklir subfamili 3, grup A, anggota 2) adalah salah satu dari dua jenis utama reseptor estrogen, reseptor nuklir yang diaktifkan oleh hormon seks estrogen (Weihua et al., 2000). Jika diaktifkan dapat meningkatkan proliferasi sel dan menentang tindakan ER $\alpha$  dalam jaringan reproduksi serta memainkan peranan penting dalam banyak jenis kanker lainnya (Yu et al., 2011).
  - b. HMGCL (*3-Hydroxymethyl-3 methyl glutaryl Coenzyme A lyase*)  
Gen ini penting dalam ketogenesis, yang menghasilkan badan keton dengan pemecahan asam lemak untuk memasok energi, pada karsinoma nasofaring (NPC). HMGCL mengkatalisis pembelahan HMG-CoA menjadi asetil-KoA dan asetoasetat untuk memediasi langkah pembatas laju dalam proses metabolisme badan keton untuk produksi energi (Luo et al., 2017).
  - c. P2Y2R (*Purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2*)  
Adalah reseptor prototipe dan paling dianalisis, dimana P2Y purinergik milik superfamily GPCR juga telah diamati pada sistem kanker yang bertindak sebagai promotor proliferasi sel (Campos-Contreras et al., 2020).
  - d. QSCN6 (*Quiescin Q6*)  
QSCN6 adalah gen yang diatur estrogen pada sel epitel kelenjar endometrium guinea-pig, mengkatalisis pembentukan ikatan disulfida dan terlibat dalam lipat dan stabilitas protein. QSCN6 mempunyai fungsi mempromosikan invasi dan proliferasi sel serta berperan juga dalam autophagy melalui penghambatan fusi. Ekspresi QSOX1 telah terbukti diinduksi oleh stres oksidatif atau ER dan untuk mencegah kematian sel yang terkait dengan stresor ini. (Poillet et al., 2014).
2. Penghambatan apoptosis
  - a. RIN2 (*Ras and Rab interactor 2*)  
Gen ini berfungsi dengan mengikat dan memodulasi aktivitas enzimatis dari beragam protein efektor, banyak di antaranya merupakan onkoprotein potensial itu sendiri seperti Raf kinase, RalGEFs, dan phosphatidylinositol 3'-kinase. Seharusnya jika diupregulasi RIN2 melakukan penghambatan terhadap apoptosis tetapi dari studi yang

didapat bahwa ekspresi berlebihan RIN2 menginduksi apoptosis yang bergantung pada Ras dalam sel 293-T ) dan menghambat pertumbuhan garis sel tumor manusia (Shirure et al., 2012).

3. Penghambatan gen suppressor tumor

b. KIF21A (*Kinesin family member 21A*)

Adalah anggota dari superfamili kinesin yang telah dipelajari dengan baik pada fibrosis otot ekstraokular kongenital. Dari penelitian ditunjukkan bahwa ekspresi KIF21A memprediksi kelangsungan hidup kanker payudara yang lebih baik, yang menunjukkan bahwa KIF21A adalah penekan tumor dimana hasil ini memungkinkan kemampuan multifungsi dari gen tersebut (Lucanus et al., 2016)

4. Peningkatan migrasi atau metastasis

c. LRRC15 (*Leucine-rich repeat-containing 15*)

LRRC15 adalah anggota dari superfamili berulang yang kaya leusin, yang terlibat dalam interaksi sel-sel dan sel-ECM, termasuk adhesi dan pengikatan reseptor-ligan. Ini diekspresikan dalam fibroblas terkait kanker (CAFs) dan sel stroma dalam berbagai jenis tumor padat, seperti kanker payudara, serta secara langsung dalam sel kanker pada tumor yang berasal dari mesenkim, seperti sarkoma. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa LRRC15 mempromosikan migrasi dan invasi tumor dalam sel TNBC dengan mengatur jalur pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin. yang menghambat degradasinya (Y. Yang et al., 2022)(Shirure et al., 2012)

d. Apolipoprotein D (ApoD)

Adalah glikoprotein kecil dari 24 kD, dan anggota dari keluarga lipocalin, dimana APOD juga merupakan apolipoprotein atipikal yang terutama terkait dengan HDL dalam plasma manusia. Pada saat APOD di upregulasi maka itu akan terkait dengan status metastase kelenjar getah bening (López-Boado et al., 2011).

e. PLOD2 (*Procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase (lysine hydroxylase) 2*)

Fungsi PLOD2 dalam kolagen cross-link switch dan invasi dan migrasi sel tumor telah dikonfirmasi dalam kaitannya dengan metastasis. PLOD2 tinggi menunjukkan peningkatan tingkat migrasi dan metastasis, dimana jalur pensinyalan PI3K/AKT terlibat dalam regulasi ekspresi PLOD2 (Sheng et al., 2019).

f. HMGCL (*3-Hydroxymethyl-3 methyl glutaryl Coenzyme A lyase*)

Berfungsi penting untuk ketogenesis yang menghasilkan badan keton dengan pemecahan asam lemak untuk memasok energy, HMGCL mengkatalisis pembelahan HMG-CoA menjadi asetil-KoA dan asetoasetat untuk memediasi langkah pembatas laju dalam proses metabolisme badan keton untuk produksi energi. HMGCL menekan migrasi dan invasi sel NPC secara in vitro melalui transisi mesenkim-epitel (Luo et al., 2017).

## **Mekanisme Downregulasi Gen terkait *Estrogen Receptor $\beta$***

### **1. Penghambatan proliferasi sel**

g. KCNK5 (*Potassium channel, subfamily K, member 5*)

Perannya dalam fungsi spesifik tipe sel yang lebih sedikit seperti proliferasi sel, angiogenesis. Dimana merupakan protein transmembran yang secara selektif memfasilitasi aliran ion kalium menuruni gradien elektrokimia dan saluran kalium peka

pH yang diekspresikan di banyak jaringan berbeda termasuk hati, pankreas, usus kecil, dan ginjal (Alvarez-Baron et al., 2011).

- h. *DHRS2 (Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 2)*  
Studi dari (Zhou et al., 2018) mengatakan bahwa DHRS2 dapat menekan proliferasi sel dan motilitas dimana merupakan enzim yang termasuk dalam keluarga dehidrogenase/reduktase rantai pendek. Ini adalah superfamili dari oksidoreduktase yang bergantung pada NAD/NADP yang terlibat dalam banyak proses metabolisme yang berfungsi dalam memecah steroid, retinoid, prostaglandin, dan xenobiotic.
- i. *S100A6 (S100 calcium-binding protein A6(calcyclin))*  
Adalah protein pengikat asam-Ca<sup>2+</sup> kecil yang terlibat dalam spektrum proses biologis yang luas. Dari peran yang didapat disebutkan bahwa sel ini menjadi regulasi proliferasi fibroblast dan peraturan siklus sel (Zhang et al., 2017).
- j. *SSRP1 (Structure-specific recognition protein 1)*  
Merupakan subunit dari kompleks histone chaperone yang memfasilitasi transkripsi kromatin (FACT), terlibat dalam hampir semua proses terkait kromatin, termasuk replikasi, perbaikan, dan transkripsi DNA. SSRP1 diregulasi ke atas di CRC dan secara signifikan memengaruhi tidak hanya proliferasi tetapi juga metastasis dan kemosisitas di CRC (Wu et al., 2019).
- k. *GFRA1 (GDNF family receptor alpha 1 )*  
Adalah reseptor permukaan sel terkait glikosilfosfatidilinositol (GPI) 51-kDa untuk GDNF dan koaktivator RET. Sumbu GFRA1 dilaporkan mendorong proliferasi dan invasi kanker payudara, dan ekspresinya berkorelasi dengan metastasis kelenjar getah bening dan stadium klinis lanjut (Bosco et al., 2018).
- l. *FABP5 (Fatty acid binding protein 5 (psoriasis associated ) )*  
FABP5 adalah protein pengikat lipid intraseluler dimana mengkode protein pengikat asam lemak yang ditemukan di sel epidermis, dan pertama kali diidentifikasi sebagai diregulasi dalam jaringan psoriasis. Protein ini secara khusus memberikan retinoid dari sitoplasma ke reseptor asam retinoat nuklir dan PPAR $\beta/\delta$ , sehingga memicu ekspresi pertumbuhan menghambat dan gen yang mempromosikan pertumbuhan (Ju et al., 2018).
- m. *EDN1 (Endothelin 1)*  
Pensinyalan endotelin memainkan peran penting dalam proses diferensiasi, proliferasi, dan migrasi sel. Salah satu peran yang digerakan gen ini yaitu proliferasi sel dimana pada saat di downregulasi maka akan terjadi penghambatan proliferasi yang terjadi di gen. Sebenarnya fungsi yang utama dari didownregulasinya gen ini dalam hal penghambatan angiogenesis (Gampenrieder et al., 2017).
- n. *MYC (v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian))*  
c-MYC (MYC) diidentifikasi sebagai v-MYC avian myelocytomatosis viral onkogen homolog. MYC dapat menekan ekspresi gen melalui tethering dengan *MYC-interacting zinc finger protein-1 (Miz-1)* dan menghambat transaktivasi gen oleh Miz-1. MYC adalah pengatur utama proliferasi dan transformasi sel (Ren et al., 2019).

## **2. Peningkatan apoptosis**

- a. *BCL2 (B-cell CLL/lymphoma 2)*  
Adalah protein antiapoptosis sebagai penanda prognostik kanker payudara klinis yang penting. Peran BCL2 bergantung pada status reseptor estrogen (ER), efek ini mungkin berbeda menurut subtype molekuler (Eom et al., 2016).
- b. *UGT2B17 (UDP glycosyl transferase 2 family, polypeptide B17)*  
Dalam suatu penelitian (D. G. Hu et al., 2021) menyebutkan bahwa ekspresi UGT2B17 yang diregulasi di jaringan kanker jika ditingkatkan fungsinya maka dapat meningkatkan pertumbuhan sel dan otomatis menghambat apoptosis sel pada ER  $\alpha$  jika pada ER $\beta$

sebaliknya akan menghambat pertumbuhan kanker serta meningkatkan apoptosis (D. G. Hu et al., 2021)

c. HSPD1 *Heat shock 60kDa protein 1 (chaperonin)*

Pada kanker, HSPD1 terlibat dalam disfungsi mitokondria dan penurunan regulasi HSPD1 menginduksi apoptosis sel kanker. Ekspresi HSPD1 sangat terlibat dalam beberapa jenis kanker; misalnya, ekspresinya diregulasi pada kolorektal, serviks, limfoma Hodgkin, dan kanker prostat. Lokalisasi HSPD1 spesifik-ER berkorelasi dengan apoptosis sel melalui pengurangan ekspresi XIAP (Kim et al., 2019).

**3. Aktivasi gen suppressor tumor**

a. CLDN1 (Claudin 1)

Adalah gen 17 kb yang mengkode transkrip 3,4 kb yang diterjemahkan menjadi protein penting CLDN1. Polimorfisme dalam claudin 1 (CLDN1) dikaitkan dengan risiko beberapa jenis kanker. CLDN1 telah lama dianggap sebagai penekan tumor pada kanker payudara (A. Hu et al., 2019).

b. UGT2B28 *UDP glucuronosyl transferase 2 family, polypeptide B28*

Gen UDP-glucuronosyltransferase 2B28 (UGT2B28) adalah anggota dari subfamili UGT2B yang anggotanya aktif memetabolisme androgen dan estrogen dalam jaringan target steroid. Dimana ketika memproduksi estrogen maka gen ini akan menjadi penekan sel tumor (Williams et al., 2008).

**4. Penghambatan migrasi atau metastasis**

a. TFF1 (*Trefoil factor 1 >pS2*)

TFF1 dapat merangsang migrasi sel epitel yang mendorong proses penyembuhan tetapi dianggap meningkatkan metastasis pada karsinoma (Pelden et al., 2013).

b. CXCR7 (*Chemokine (C-X-C motif) receptor 7*)

Adalah reseptor kedua untuk CXCL12 yang mengikat kemokin ini dengan afinitas yang lebih besar daripada CXCR4. CXCR7 berfungsi sebagai reseptor pemulung untuk CXCL12, menghilangkan kemokin ini dari ruang ekstraseluler dan menurunkannya dalam lisosom (Luker et al., 2012).

c. SLC16A1 (*Solute carrier family 16, member 1*)

Memainkan peran penting dalam tumorigenesis dan perkembangan tumor. SLC16A1 telah ditandai sebagai onkogenik panjang non-coding (LncRNA) pada kanker payudara dan kanker kandung kemih. SLC16A1 adalah pengontrol utama siklus sel dan mitosis, sangat menyarankan peran onkogeniknya dalam mempromosikan proliferasi sel kanker (Williams et al., 2008).

d. MT1F (*Metallothionein 1F (functional)*)

Ekspresi MT1F dan MT1M memberikan efek anti-onkogenik pada kanker payudara. Ketika gen MTIF secara signifikan berhubungan dengan invasi sel pada jenis tumor lainnya jika mengalami peristiwa downregulasi maka terjadi penghambatan pada prosen invasi atau metastasis sel (Jadhav et al., 2015).

**5. Penghambatan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru)**

a. TFF3 (*Trefoil factor 3 (intestinal)*)

Adalah protein dari epitel payudara normal dan menunjukkan bahwa selama proses karsinogenesis dan dediferensiasi ekspresi TFF3 hilang dari subset tumor. TFF3 memiliki residu sistein domain trefoil ekstra yang membentuk ikatan disulfide

antarmolekul . 3 Struktur dimer TFF3. TFF3 meningkatkan invasi oleh sel tumor stroma, sebagian dengan merangsang motilitasnya, dan menarik stroma yang lebih mendukung dengan meningkatkan angiogenesis dimana dalam downregulasi sistem sel TFF3 di turunkan fungsinya sehingga terjadi penghambatan dari angiogenesis (Ahmed et al., 2012).

b. EDN1 (Endothelin 1)

Pensinyalan endotelin memainkan peran penting dalam proses diferensiasi, proliferasi, dan migrasi sel. Endotelin-1 adalah vasokonstriktor kuat dan tahan lama dan disregulasi aksis endotelin berkontribusi pada proses patologis yang bertanggung jawab atas beberapa penyakit kardiovaskular (Gampenrieder et al., 2017). Ada suatu peran pengikatan EDN1 ke EDNRA dan pengaruhnya terhadap pertumbuhan tumor dan neo-angiogenesis. Dalam konteks penghambatan angiogenesis, aktivasi aksis endotelin-1 tampaknya menjadi mediator utama hipertensi yang diinduksi pengobatan (Wiesmann et al., 2009).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari studi penelusuran jurnal dan dilakukan *review* tentang faktor genetik terkait *estrogen receptor* terhadap kanker payudara pada wanita diperoleh sebuah kesimpulan yaitu mekanisme yang terjadi pada upregulasi dan downregulasi pada gen *estrogen receptor  $\alpha$*  dan  *$\beta$*  terlihat lebih dominan pada mekanisme peningkatan/penghambatan proliferasi sel. Dimana ER  $\beta$  berperan sebagai modulator negative pada aksi ER $\alpha$  yang memberi efek supresi pertumbuhan dimana efek berlawanan tersebut dapat menghasilkan proses proliferasi jaringan yang seimbang . Saran dari penelitian ini adalah bagi peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian dengan desain studi yang lebih baik misalnya case control disertai wawancara mendalam atau desain studi cohort. Dapat dilakukan penelitian lanjutan terkait gen -gen yang terlibat dalam estrogen receptor  $\alpha$  dan  $\beta$  untuk pencapaian target terapi estrogen receptor pada kanker payudara

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahirwar, D. K., Nasser, M. W., Ouseph, M. M., Elbaz, M., Cuitiño, M. C., Kladney, R. D., Varikuti, S., Kaul, K., Satoskar, A. R., Ramaswamy, B., Zhang, X., Ostrowski, M. C., Leone, G., & Ganju, R. K. (2018). Fibroblast-derived CXCL12 promotes breast cancer metastasis by facilitating tumor cell intravasation. *Oncogene*, *37*(32), 4428–4442. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0263-7>
- Ahmed, A. R. H., Griffiths, A. B., Tilby, M. T., Westley, B. R., & May, F. E. B. (2012). TFF3 is a normal breast epithelial protein and is associated with differentiated phenotype in early breast cancer but predisposes to invasion and metastasis in advanced disease. *American Journal of Pathology*, *180*(3), 904–916. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.022>
- Alfarsi, L. H., Ansari, R. El, Craze, M. L., Toss, M. S., Masisi, B., Ellis, I. O., Rakha, E. A., & Green, A. R. (2019). CDC20 expression in oestrogen receptor positive breast cancer predicts poor prognosis and lack of response to endocrine therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *178*(3), 535–544. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05420-8>
- Alvarez-Baron, C. P., Jonsson, P., Thomas, C., Dryer, S. E., & Williams, C. (2011). The two-pore domain potassium channel KCNK5: Induction by estrogen receptor  $\alpha$  and role in proliferation of breast cancer cells. *Molecular Endocrinology*, *25*(8), 1326–1336. <https://doi.org/10.1210/me.2011-0045>
- Anggorowati, L. (2013). Faktor Risiko Kanker Payudara Wanita. *KEMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, *8*(2), 121–126. <https://doi.org/10.15294/kemas.v8i2.2635>
- Bender, H. R., Campbell, G. E., Aytoda, P., Mathiesen, A. H., & Duffy, D. M. (2019). Thrombospondin

- 1 (THBS1) Promotes Follicular Angiogenesis, Luteinization, and Ovulation in Primates. *Frontiers in Endocrinology*, 10(November), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00727>
- Bosco, E. E., Christie, R. J., Carrasco, R., Sabol, D., Zha, J., DaCosta, K., Brown, L., Kennedy, M., Meekin, J., Phipps, S., Ayriss, J., Du, Q., Bezabeh, B., Chowdhury, P., Breen, S., Chen, C., Reed, M., Hinrichs, M. J., Zhong, H., ... Tice, D. A. (2018). Preclinical evaluation of a GFRA1 targeted antibody-drug conjugate in breast cancer. *Oncotarget*, 9(33), 22960–22975. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25160>
- Bui, Q. T., Hong, J. H., Kwak, M., Lee, J. Y., & Lee, P. C. W. (2021). Ubiquitin-conjugating enzymes in cancer. *Cells*, 10(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/cells10061383>
- Campos-Contreras, A. D. R., Díaz-Muñoz, M., & Vázquez-Cuevas, F. G. (2020). Purinergic Signaling in the Hallmarks of Cancer. *Cells*, 9(7), 1–25. <https://doi.org/10.3390/cells9071612>
- Chan, P., Möller, A., Liu, M. C. P., Sceneay, J. E., Wong, C. S. F., Waddell, N., Huang, K. T., Dobrovic, A., Millar, E. K. A., Toole, S. A., McNeil, C. M., Sutherland, R. L., Bowtell, D. D., & Fox, S. B. (2011). The expression of the ubiquitin ligase SIAH2 (seven in absentia homolog 2) is mediated through gene copy number in breast cancer and is associated with a basal-like phenotype and p53 expression. *Breast Cancer Research*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/bcr2828>
- Cheng, M., Michalski, S., & Kommagani, R. (2018). Role for growth regulation by Estrogen in breast cancer 1 (GREB1) in hormone-dependent cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092543>
- DEMİREL KARS, M. (2020). Implications from a microarray analysis: Solute carrier proteins may be potential targets to combat stemness of breast cancer. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 48(2), 119–123. <https://doi.org/10.15671/hjbc.526094>
- El Ansari, R., Craze, M. L., Miligy, I., Diez-Rodriguez, M., Nolan, C. C., Ellis, I. O., Rakha, E. A., & Green, A. R. (2018). The amino acid transporter SLC7A5 confers a poor prognosis in the highly proliferative breast cancer subtypes and is a key therapeutic target in luminal B tumours. *Breast Cancer Research*, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0946-6>
- Eom, Y. H., Kim, H. S., Lee, A., Song, B. J., & Chae, B. J. (2016). BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. *Journal of Breast Cancer*, 19(3), 252–260. <https://doi.org/10.4048/jbc.2016.19.3.252>
- Farc, O., & Cristea, V. (2019). *PRO-AND ANTITUMOR ROLE OF THE INTERLEUKINS 1 TO 41*. 78(3), 149–162.
- Gampenrieder, S. P., Hufnagl, C., Brechelmacher, S., Huemer, F., Hackl, H., Rinnerthaler, G., Romeder, F., Monzo Fuentes, C., Morre, P., Hauser-Kronberger, C., Mlineritsch, B., & Greil, R. (2017). Endothelin-1 genetic polymorphism as predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer. *Pharmacogenomics Journal*, 17(4), 344–350. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.25>
- Han, J. Y., Han, Y. K., Park, G. Y., Kim, S. D., Kim, J. S., Jo, W. S., & Geun Lee, C. (2015). Bub1 is required for maintaining cancer stem cells in breast cancer cell lines. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep15993>
- He, Z. H., Guo, F., Hu, X. X., Luo, Z. Y., & Yi, J. W. (2020). Knockdown of HMGB2 inhibits proliferation and invasion of renal tumor cells via the p-38MAPK pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(9), 4729–4737. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202005\\_21161](https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21161)
- Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Ström, A.,

- Treuter, E., Warner, M., & Gustafsson, J. Å. (2010). Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. *Physiological Reviews*, 87(3), 905–931. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>
- Hu, A., Li, J., Ruan, S., Fan, Y., & Liao, Y. (2019). Polymorphisms in CLDN1 are associated with age and differentiation of triple-negative breast cancer patients. *Bioscience Reports*, 39(4), 1–8. <https://doi.org/10.1042/BSR20181952>
- Hu, D. G., Marri, S., Mackenzie, P. I., Hulin, J. A., McKinnon, R. A., & Meech, R. (2021). The expression profiles and deregulation of udp-glycosyltransferase (Ugt) genes in human cancers and their association with clinical outcomes. *Cancers*, 13(17). <https://doi.org/10.3390/cancers13174491>
- Ishibashi, Y., Ohtsu, H., Ikemura, M., Kikuchi, Y., Niwa, T., Nishioka, K., Uchida, Y., Miura, H., Aikou, S., Gunji, T., Matsushashi, N., Ohmoto, Y., Sasaki, T., Seto, Y., Ogawa, T., Tada, K., & Nomura, S. (2017). Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05129-y>
- Jadhav, R. R., Ye, Z., Huang, R. L., Liu, J., Hsu, P. Y., Huang, Y. W., Rangel, L. B., Lai, H. C., Roa, J. C., Kirma, N. B., Huang, T. H. M., & Jin, V. X. (2015). Genome-wide dna methylation analysis reveals estrogen-mediated epigenetic repression of metallothionein-1 gene cluster in breast cancer. *Clinical Epigenetics*, 7(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0045-9>
- Ju, J., Wang, N., Wang, J., Wu, F., Ge, J., & Chen, F. (2018). 4-Amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate inhibits proliferation, invasion, and migration of breast cancer cells by independently regulating CRABP2 and FABP5. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 997–1008. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S151029>
- Karra, H., Repo, H., Ahonen, I., Löyttyniemi, E., Pitkänen, R., Lintunen, M., Kuopio, T., Söderström, M., & Kronqvist, P. (2014). Cdc20 and securin overexpression predict short-term breast cancer survival. *British Journal of Cancer*, 110(12), 2905–2913. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.252>
- Kim, S. K., Kim, K., Ryu, J. W., Ryu, T. Y., Lim, J. H., Oh, J. H., Min, J. K., Jung, C. R., Hamamoto, R., Son, M. Y., Kim, D. S., & Cho, H. S. (2019). The novel prognostic marker, EHMT2, is involved in cell proliferation via HSPD1 regulation in breast cancer. *International Journal of Oncology*, 54(1), 65–76. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4608>
- Lencinas, A., Chhun, D. C., Dan, K. P., Ross, K. D., Hoover, E. A., Antin, P. B., & Runyan, R. B. (2013). Olfactomedin-1 activity identifies a cell invasion checkpoint during epithelial-mesenchymal transition in the chick embryonic heart. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 6(3), 632–642. <https://doi.org/10.1242/dmm.010595>
- López-Boado, Y. S., Tolivia, J., & López-Otín, C. (2011). Apolipoprotein D gene induction by retinoic acid is concomitant with growth arrest and cell differentiation in human breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 269(43), 26871–26878. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)47100-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)47100-1)
- Lucanus, A., King, V., & Yip, G. (2016). KIF21A influences breast cancer metastasis and survival. *BioRxiv*, 093047. <https://doi.org/10.1101/093047>
- Luker, K. E., Lewin, S. A., Mihalko, L. A., Schmidt, B. T., Winkler, J. S., Coggins, N. L., Thomas, D. G., & Luker, G. D. (2012). Scavenging of CXCL12 by CXCR7 promotes tumor growth and metastasis of CXCR4-positive breast cancer cells. *Oncogene*, 31(45), 4750–4758. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.633>
- Luo, W., Qin, L., Li, B., Liao, Z., Liang, J., Xiao, X., Xiao, X., Mo, Y., Huang, G., Zhang, Z., Zhou, X., & Li, P. (2017). Inactivation of HMGCL promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing oxidative stress. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11025-2>



- Magic, Z., Sandström, J., & Perez-Tenorio, G. (2019). Ephrin-B2 inhibits cell proliferation and motility in vitro and predicts longer metastasis-free survival in breast cancer. *International Journal of Oncology*, 55(6), 1275–1286. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4892>
- Mitri, Z., Constantine, T., & O'Regan, R. (2012). The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemotherapy Research and Practice*, 2012, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/743193>
- Nanto, S. S., Muhartono, & Wulan, A. J. (2017). Peran Estrogen Receptor ( ER ), Progesteron Receptor ( PR ), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 ( HER-2 ) untuk Memprediksi Stadium Klinis Kanker Payudara. *J Agromed Unila*, 4(2), 257–259.
- Pelden, S., Insawang, T., Thuwajit, C., & Thuwajit, P. (2013). The trefoil factor 1 (TFF1) protein involved in doxorubicin-induced apoptosis resistance is upregulated by estrogen in breast cancer cells. *Oncology Reports*, 30(3), 1518–1526. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2593>
- Piccolella, M., Crippa, V., Cristofani, R., Rusmini, P., Galbiati, M., Cicardi, M. E., Meroni, M., Ferri, N., Morelli, F. F., Carra, S., Messi, E., & Poletti, A. (2017). The small heat shock protein B8 (HSPB8) modulates proliferation and migration of breast cancer cells. *Oncotarget*, 8(6), 10400–10415. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14422>
- Poillet, L., Pernodet, N., Boyer-Guittaut, M., Adami, P., Borg, C., Jouvenot, M., Delage-Mourroux, R., & Despouy, G. (2014). QSOX1 inhibits autophagic flux in breast cancer cells. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086641>
- Prajoko, Y. W. (2018). *HER 2 Early Breast Cancer Advisory Board Meeting* (pp. 1–14).
- Praveen Kumar, V. R., Sehgal, P., Thota, B., Patil, S., Santosh, V., & Kondaiah, P. (2014). Insulin like growth factor binding protein 4 promotes GBM progression and regulates key factors involved in EMT and invasion. *Journal of Neuro-Oncology*, 116(3), 455–464. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1324-y>
- Purnamasari, V. (2015). Analisis Biaya Terapi Pada Pasien Kanker Payudara Dengan Terapi Hormon. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*, 5(1), 1–7.
- Ren, L., Yi, J., Li, W., Zheng, X., Liu, J., Wang, J., & Du, G. (2019). Apolipoproteins and cancer. *Cancer Medicine*, 8(16), 7032–7043. <https://doi.org/10.1002/cam4.2587>
- Rodriguez, M., & Potter, D. A. (2013). CYP1A1 regulates breast cancer proliferation and survival. *Molecular Cancer Research*, 11(7), 780–792. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0675>
- Sari, S. E., Harahap, W. A., & Saputra, D. (2018). Pengaruh Faktor Risiko Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen Pada Penderita Kanker Payudara Di Kota Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(4), 461–468. <https://doi.org/10.25077/jka.v7i4.902>
- Sathyamoorthy, N., & Lange, C. A. (2020). Progesterone and Breast Cancer: an NCI Workshop Report. *Hormones and Cancer*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12672-020-00379-1>
- Shen, J., Lin, S., Liu, L., & Wang, C. (2020). Ribonuclease H2 Subunit A impacts invasiveness and chemoresistance resulting in poor survivability of breast cancer in ER dependent manner. *American Journal of Translational Research*, 12(5), 2281–2294.
- Sheng, X., Li, Y., Li, Y., Liu, W., Lu, Z., Zhan, J., Xu, M., Chen, L., Luo, X., Cai, G., & Zhang, S. (2019). PLOD2 contributes to drug resistance in laryngeal cancer by promoting cancer stem cell-like characteristics. *BMC Cancer*, 19(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6029-y>
- Shirure, V. S., Reynolds, N. M., & Burdick, M. M. (2012). Mac-2 Binding Protein Is a Novel E-Selectin Ligand Expressed by Breast Cancer Cells. *PLoS ONE*, 7(9).

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044529>
- Suk, F. M., Chang, C. C., Lin, R. J., Lin, S. Y., Liu, S. C., Jau, C. F., & Liang, Y. C. (2018). ZFP36L1 and ZFP36L2 inhibit cell proliferation in a cyclin D-dependent and p53-independent manner. *Scientific Reports*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21160-z>
- Sun, X., Fontaine, J. M., Bartl, I., Behnam, B., Welsh, M. J., & Benndorf, R. (2007). Induction of Hsp22 (HspB8) by estrogen and the metalloestrogen cadmium in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Cell Stress and Chaperones*, 12(4), 307–319. <https://doi.org/10.1379/CSC-276.1>
- Suparman, E., & Suparman, E. (2014). Peran Estrogen Dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 6(3), 141–148. <https://doi.org/10.35790/jbm.6.3.2014.6319>
- Vadlamudi, S. S. R. and R. K., & Department. (2012). Role of Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer Metastasis. *International Journal of Breast Cancer*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/654698>
- Wang, T., Srivastava, S., Hartman, M., Buhari, S. A., Chan, C. W., Iau, P., Khin, L. W., Wong, A., Tan, S. H., Goh, B. C., & Lee, S. C. (2016). High expression of intratumoral stromal proteins is associated with chemotherapy resistance in breast cancer. *Oncotarget*, 7(34), 55155–55168. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10894>
- Wang, Y. C., Tsai, C. F., Chuang, H. L., Chang, Y. C., Chen, H. S., Lee, J. N., & Tsai, E. M. (2016). Benzyl butyl phthalate promotes breast cancer stem cell expansion via SPHK1/S1P/S1PR3 signaling. *Oncotarget*, 7(20), 29563–29576. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9007>
- Wang, Y., Jin, T., Dai, X., & Xu, J. (2016). Lentivirus-mediated knockdown of CEP55 suppresses cell proliferation of breast cancer cells. *BioScience Trends*, 10(1), 67–73. <https://doi.org/10.5582/bst.2016.01010>
- Wang, Y., Sun, H., Zhang, D., Fan, D., Zhang, Y., Dong, X., Liu, S., Yang, Z., Ni, C., Li, Y., Liu, F., & Zhao, X. (2018). TP53INP1 inhibits hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation via the ROS/snail signalling axis in breast cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(7), 3475–3488. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13625>
- Warjianto, W., Soewoto, W., Alifianto, U., & Wujoso, H. (2020). Hubungan Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Ekspresi Her-2/Neu Dengan Grading Histopatologi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Smart Medical Journal*, 3(2), 96. <https://doi.org/10.13057/smj.v3i2.35228>
- Weihua, Z., Saji, S., Mäkinen, S., Cheng, G., Jensen, E. V., Warner, M., & Gustafsson, J. Å. (2000). Estrogen receptor (ER)  $\beta$ , a modulator of ER $\alpha$  in the uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 5936–5941. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.11.5936>
- Wiesmann, F., Veeck, J., Galm, O., Hartmann, A., Esteller, M., Knüchel, R., & Dahl, E. (2009). Frequent loss of endothelin-3 (EDN3) expression due to epigenetic inactivation in human breast cancer. *Breast Cancer Research*, 11(3), 1–18. <https://doi.org/10.1186/bcr2319>
- Williams, C., Edvardsson, K., Lewandowski, S. A., Ström, A., & Gustafsson, J. Å. (2008). A genome-wide study of the repressive effects of estrogen receptor beta on estrogen receptor alpha signaling in breast cancer cells. *Oncogene*, 27(7), 1019–1032. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210712>
- Wu, W., He, K., Guo, Q., Chen, J., Zhang, M., Huang, K., Yang, D., Wu, L., Deng, Y., Luo, X., Yu, H., Ding, Q., & Xiang, G. (2019). SSRP1 promotes colorectal cancer progression and is negatively regulated by miR-28-5p. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(5), 3118–3129. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14134>
- Xing, Z., Wang, X., Liu, J., Zhang, M., Feng, K., & Wang, X. (2021). Expression and prognostic value of CDK1, CCNA2, and CCNB1 gene clusters in human breast cancer. *Journal of International Medical Research*, 49(4). <https://doi.org/10.1177/0300060520980647>

- Yang, M., Wang, X., Jia, J., Gao, H., Chen, P., Sha, X., & Wu, S. (2015). Tumor protein D52-like 2 contributes to proliferation of breast cancer cells. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, *30*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1089/cbr.2014.1723>
- Yang, Y., Wu, H., Fan, S., Bi, Y., Hao, M., & Shang, J. (2022). Cancer-associated fibroblast-derived LRRC15 promotes the migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway regulation. *Molecular Medicine Reports*, *25*(1), 1–8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12518>
- Yu, K. Da, Rao, N. Y., Chen, A. X., Fan, L., Yang, C., & Shao, Z. M. (2011). A systematic review of the relationship between polymorphic sites in the estrogen receptor-beta (ESR2) gene and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*, *126*(1), 37–45. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0891-2>
- Zhang, S., Wang, Z., Liu, W., Lei, R., Shan, J., Li, L., & Wang, X. (2017). Distinct prognostic values of S100 mRNA expression in breast cancer. *Scientific Reports*, *7*(November 2016), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep39786>
- Zhou, Y., Wang, L., Ban, X., Zeng, T., Zhu, Y., Li, M., Guan, X. Y., & Li, Y. (2018). DHRS2 inhibits cell growth and motility in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene*, *37*(8), 1086–1094. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.383>