

Potensi MUC1 sebagai Target Imunoterapi *triple-negative breast cancer* (TNBC)

Aisyah Qanitah*, Dina Mulyanti, Sani Ega Priani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*qanitah.aisyah@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com, egapriani@gmail.com

Abstract. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer with aggressive growth and high metastatic rate. However, treatment for TNBC is limited because the three main receptors commonly found in breast cancer are estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) are not found in TNBC cases. Therefore, it is necessary to develop therapy for TNBC patients. Various studies have shown that mucin 1 (MUC1) is overexpressed in TNBC cases as a potential target for immunotherapy in the treatment of TNBC.

Keywords: *Triple-negative breast cancer, immunotherapy.*

Abstrak. Triple-negative breast cancer (TNBC)/kanker payudara triple-negatif merupakan sub tipe kanker payudara dengan pertumbuhan yang agresif dan tingkat metastasis yang tinggi. Namun pengobatan terhadap TNBC terbatas sebab tidak ditemukannya tiga reseptor utama yang umumnya ditemukan pada kanker payudara yakni reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2). Dengan demikian, diperlukan pengembangan terapi untuk pasien TNBC. Berbagai penelitian menunjukkan mucin 1 (MUC1) yang diekspresikan secara berlebihan pada kasus TNBC berpotensi sebagai target imunoterapi dalam pengobatan TNBC.

Kata Kunci: *Triple-negative breast cancer, imunoterapi.*

A. Pendahuluan

Triple-negative breast cancer (TNBC)/kanker payudara triple-negatif adalah subtype kanker payudara yang tidak mengekspresikan tiga reseptor yang umumnya ditemukan pada kanker payudara yakni reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2) (1). TNBC merupakan kanker dengan pertumbuhan yang agresif dan tingkat metastasis (penyebaran sel kanker pada organ/jaringan tubuh lain) yang tinggi. Namun, kurangnya target terapeutik, menyebabkan TNBC tidak responsif terhadap terapi endokrin dan terapi bertarget HER2. Terbatasnya pilihan pengobatan menyebabkan pengobatan pada pasien dengan TNBC menjadi tantangan klinis yang besar (2).

Antigen target tumor yang ideal harus sangat terbatas pada sel tumor dan terdeteksi minimal pada jaringan normal (3) seperti mucin 1 (MUC1) yang merupakan neoantigen/molekul yang akan diekspresikan pada permukaan sel yang terinfeksi tumor. MUC1 adalah protein musin yang diekspresikan secara berlebihan pada sekitar 90% kasus TNBC (4). Penargetan terhadap MUC1 diketahui berkontribusi dalam respon sistem imun serta proses pembelahan, pembentukan dan kematian sel tumor. Faktor ini menjadikan MUC1 sebagai target ideal dalam pengembangan imunoterapi TNBC (5). Berdasarkan pemaparan tersebut rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana potensi MUC1 untuk dikembangkan sebagai target dalam terapi TNBC. Penelitian ini bertujuan untuk membahas mengenai potensi MUC1 sebagai target dalam terapi TNBC. Adapun manfaat dari penelitian ini yaitu memberikan informasi mengenai potensi MUC1 sebagai target dalam terapi TNBC.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *systematic literature review* (SLR) melalui pencarian literatur mengenai potensi MUC1 sebagai target imunoterapi triple-negative breast cancer. Proses pencarian jurnal dan artikel dilakukan melalui basis data Science Direct, Google Scholar dan Pubmed menggunakan beberapa kata kunci diantaranya “*triple-negative breast cancer*” dan “imunoterapi”, dengan advance search ‘AND’ dan ‘OR’. Kemudian penyaringan dan pemilihan jurnal dan artikel dilakukan dengan menentukan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi jurnal atau artikel dalam sepuluh tahun terakhir, menggunakan bahasa indonesia atau inggris, berupa research article dan full text article. Kriteria eksklusi meliputi jurnal atau artikel yang diterbitkan diatas sepuluh tahun terakhir, berupa review article. Lalu dipilih 5 jurnal dan artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dilakukan proses ekstraksi data-data untuk menjawab rumusan masalah yang telah disusun.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

TNBC adalah penyakit agresif dengan pilihan pengobatan terbatas (5) karena kurangnya target terapeutik, pasien TNBC tidak memperoleh manfaat dari terapi bertarget HER2 dan umumnya diobati dengan kemoterapi, namun hasil yang diperoleh setelah kemoterapi lebih buruk dibandingkan dengan pasien kanker payudara dari subtype lain. Dengan demikian, diperlukan pengembangan terapi baru seperti imunoterapi, untuk pasien TNBC (3).

Analisis yang dilakukan oleh Siroy., *et al* (2013) menunjukkan bahwa 94% kasus TNBC awal mengekspresikan MUC1 tingkat tinggi, 67% kasus dengan ekspresi MUC1 sedang hingga kuat dan 27% kasus mengekspresikan MUC1 yang lemah serta 6% kasus tidak menunjukkan ekspresi MUC1. Tingkat ekspresi yang cukup tinggi mengarahkan MUC1 untuk digunakan dalam pendekatan imunoterapi TNBC. Terdapat beberapa penelitian yang telah menunjukkan potensi MUC1 untuk dikembangkan sebagai target dalam terapi TNBC.

Tabel 1. Hasil ekstraksi data

No	Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
1	Aktivasi IFN- γ oleh MUC1	Aktivasi IFN- γ oleh MUC1 membantu sistem kekebalan tubuh melawan sel kanker	Yamashita <i>et al.</i> , 2020
2	Eksresi MUC1 dalam modulasi metabolisme sel kanker	MUC1 berperan dalam mengatur proses metabolisme sel tumor	Goode <i>et al.</i> , 2017
3	MUC1 menekan ekspresi PD-L1	MUC1 mampu menekan ekspresi berlebih PD-L1 pada TNBC	Maeda <i>et al.</i> , 2018
4	Pengembangan vaksin mRNA berbasis MUC1	Kombinasi MUC1 dengan antibodi monoklonal anti-CTLA-4 menginduksi respon sel cytotoxic T lymphocytes (CTL)	Liu <i>et al.</i> , 2017
5	Pengembangan vaksin mRNA berbasis MUC1	Kombinasi MUC1 dengan antibodi monoklonal anti-CTLA-4 menginduksi respon sel CTL serta menghambat jalur pensinyalan STAT3	Lin <i>et al.</i> , 2021

Penelitian oleh Yamashita., *et al* (2020) menunjukkan bahwa MUC1 mengaktifkan inflammatory interferon (IFN)- γ yang berperan membantu sistem kekebalan tubuh melawan sel kanker serta menekan ekspresi JAK1, STAT1 dan efektor IDO1 serta COX2/PTGS2, yang berperan dalam immunosupresi/menekan kerja sistem imun (5) selain itu MUC1 juga diketahui berkontribusi pada proses metabolisme sel tumor pada TNBC terlebih pada pemanfaatan glutamin yang dibutuhkan dalam proliferasi/pertumbuhan tumor TNBC (6).

Terlepas dari kemampuan MUC1 dalam membantu sistem kekebalan tubuh melawan sel kanker dan berkontribusi dalam mengatur proses metabolisme sel tumor, lebih lanjut MUC1 diketahui mampu menekan PD-L1 yang diekspresikan secara berlebih pada pasien TNBC (4) PD-1/PD-Ls merupakan suatu jalur pensinyalan yang dapat memblokir aktivasi sel imun, dimana mekanisme ini dimanfaatkan oleh sel tumor untuk menghindari kontrol imun antitumor (7).

Aplikasi MUC1 dalam pengembangan imunoterapi untuk pasien TNBC telah dilakukan oleh Liu., *et al* (2017) yang mengembangkan vaksin mRNA berbasis MUC1 yang mampu menginduksi respon sel yang mampu membunuh sel kanker/cytotoxic T lymphocytes (CTL) yang kuat terhadap TNBC. Vaksin mRNA tersebut dikombinasikan dengan antibodi monoklonal anti-CTLA-4 yang secara signifikan meningkatkan respons imun sel T dibandingkan hanya dengan menggunakan masing-masing vaksin mRNA atau antibodi monoklonal anti-CTLA-4 saja (2). Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Lin., *et al* (2022) dimana kombinasi nanovaksin mRNA MUC1 dengan CTLA-4 meningkatkan aktivitas anti-tumor sitotoksik T-limfosit (CTL) dan mengurangi kemampuan immunosupresif/penekanan sistem imun serta menghambat jalur pensinyalan STAT3 yang mempromosikan tumor (1).

D. Kesimpulan

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa MUC1 merupakan target imunoterapi yang ideal terhadap TNBC.

Acknowledge

Terimakasih kepada Ibu Dr. apt. Dina Mulyanti, M.Si. dan Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku pembimbing dan juga kepada seluruh pihak yang telah membantu dan mendukung penulisan penelitian ini.

Daftar Pustaka

[1] [Lin X, Chen H, Xie Y, Zhou X, Wang Y, Zhou J, et al. Combination of CTLA-4

- blockade with MUC1 mRNA nanovaccine induces enhanced anti-tumor CTL activity by modulating tumor microenvironment of triple negative breast cancer. *Transl Oncol* [Internet]. 2022;15(1):101298. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101298>
- [2] Liu L, Wang Y, Miao L, Liu Q, Musetti S, Li J, et al. Combination Immunotherapy of MUC1 mRNA Nano-vaccine and CTLA-4 Blockade Effectively Inhibits Growth of Triple Negative Breast Cancer. *Mol Ther* [Internet]. 2018;26(1):45–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.10.020>
- [3] Zhou R, Yazdanifar M, Roy L Das, Whilding LM, Gavril A, Maher J, et al. CAR T cells targeting the tumor MUC1 glycoprotein reduce triple-negative breast cancer growth. *Front Immunol*. 2019;10(MAY):1–12.
- [4] Maeda T, Hiraki M, Jin C, Rajabi H, Tagde A, Alam M, et al. MUC1-C Induces PD-L1 and Immune Evasion in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res*. 2018 Jan;78(1):205–15.
- [5] Yamashita N, Long M, Fushimi A, Yamamoto M, Hata T, Hagiwara M, et al. MUC1-C integrates activation of the IFN- γ pathway with suppression of the tumor immune microenvironment in triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):1–12.
- [6] Goode G, Gunda V, Chaika N V., Purohit V, Yu F, Singh PK. MUC1 facilitates metabolomic reprogramming in triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2017;12(5):1–15.
- [7] Munari E, Mariotti FR, Quatrini L, Bertoglio P, Tumino N, Vacca P, et al. PD-1/pd-11 in cancer: Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):1–18.