

TINJAUAN PUSTAKA

Potensi mikrosfer kombinasi fukoidan dan mirna-200c sebagai inovasi penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten

Agung Bagus Sista Satyarsa¹, Sang Ayu Arta Suryantari¹, Putu Gupta Arya Gumilang¹, I Gede Putu Supadmanaba², Putu Anda Tusta Adiputra³

1. Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana; 2. Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana; 3. Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

Korespondensi: Agung Bagus Sista Satyarsa; email: abssatyarsa@student.unud.ac.id

Abstrak

Kanker payudara adalah penyakit tidak menular dan juga masalah kesehatan utama di dunia. Berdasarkan data WHO pada 2012, kejadian kanker payudara dilaporkan sebanyak 1,67 juta kasus. Salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi pada kanker payudara adalah kemoresisten. **Tujuan:** Untuk menggambarkan potensi kombinasi mikrosfer fukoidan dan miRNA-200c sebagai terapi untuk kanker payudara kemoresisten. **Metode:** Dilakukan telaah pada literatur tervalidasi seperti jurnal dan website. Kata kunci yang digunakan yaitu "Fucoidan" dan "Chemoresistant breast cancer and miRNA-200c" pada search engine www.pubmed.com dan scholar.google.com. Dari 77 jurnal yang ditelaah, 55 jurnal ditemukan sesuai dengan topik bahasan dan digunakan sebagai referensi karya ini. **Hasil:** Kombinasi mikrosfer ini akan membawa sel target spesifik dalam kemoresistensi kanker payudara. Fukoidan sebagai agen pro-apoptosis mempengaruhi banyak sel target (multi-target) untuk menginduksi apoptosis. Sementara itu, ekspresi miRNA-200c menginduksi *Mesenchymal Epithelial Transition* (MET) dengan menghambat ZEB1, ZEB2 dan TGF- β 2 sebagai anti-metastasis pada chemoresistance kanker payudara. **Simpulan:** Kombinasi mikrosfer fukoidan dan miRNA-200c memiliki potensi yang menjanjikan sebagai pengobatan baru untuk kemoresistensi kanker payudara, karena sifat proapoptotik dan anti metastasis yang manjur. Namun, belum ada penelitian yang mengevaluasi kombinasi ini. Jadi studi lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi potensi sebenarnya dari kombinasi mikrosfer fukoidan dan miRNA-200c.

Kata kunci: fukoidan; kanker payudara; kemoresistensi; miRNA-200c

Abstract

Breast cancer is a non-communicable diseases and major health problem in the world. Based on data from WHO in 2012, the incidence of breast cancer reported as 1.67 million cases. One cause of highest morbidity and mortality in breast cancer is chemoresistance. **Objectives:** To describe the potential of microspheres combination of fucoidan and miRNA-200c as a therapy for breast cancer chemoresistance. **Method:** A review of validated literature such as journals and websites are conducted. The keywords used are "fucoidan" and "Chemoresistant Breast Cancer and miRNA-200c" on search engines www.pubmed.com and scholar.google.com. From 77 journals examined, 55 journals were found according to the topic of the discussion and used as a reference for this work. **Results:** This microspheres combination will be homing to specific target cells in breast cancer chemoresistance. Fucoidan as proapoptotic agents affect many target cells (multi-targets) to induce apoptosis. Meanwhile, the expression of miRNA-200c induces *Mesenchymal Epithelial Transition* (MET) by inhibits ZEB1, ZEB2 and TGF- β 2 as anti-metastases in breast cancer chemoresistance. **Conclusions:** Microspheres combination of fucoidan and miRNA-200c has a promising potential as a new treatment for breast cancer chemoresistance, because of its potent proapoptotic and anti-metastatic properties.

However, no research evaluates this combination yet. So further studies is needed to confirm the true potential of microsphere combination of fucoidan and miRNA-200c

Keywords: breast cancer; chemoresistance; fucoidan; miRNA-200c

PENDAHULUAN

Kanker payudara termasuk penyakit tidak menular, namun saat ini menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Kanker payudara memiliki prevalensinya morbiditas dan mortalitas yang tinggi setelah kanker leher rahim. Berdasarkan data statistik World Health Organization (WHO), kejadian kanker payudara terjadi sebanyak 1,67 juta dengan angka kematian sebesar 90% pada stadium lanjut atau metastasis.¹ Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012, insiden kanker payudara sebesar 40 per 100.000 perempuan.²

Patogenesis kanker payudara dapat terjadi oleh berbagai macam faktor.^{1,2} Kejadian tertinggi penyebab kanker payudara sebesar 85% disebabkan oleh mutasi gen pada BCRA 1 atau 2, sedangkan 15% terjadi karena kesalahan pada HER2+, reseptor Estrogen (ER) dan metastasis dari kanker paru-paru serta terjadi *triple negative breast cancer* (TNBC).^{2,3} Berdasarkan dari faktor risiko tersebut, dapat menyebabkan risiko terjadi kanker payudara kemoresisten.¹⁻³

Berdasarkan faktor risiko tersebut, diperlukan upaya preventif terhadap kejadian kanker payudara kemoresisten.⁴ Salah satunya dengan upaya pembedahan dan kombinasi kemoterapi agar dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker kemoresisten.²⁻⁴ Namun, penelitian

sebelumnya menunjukkan hasil bahwa upaya pencegahan tersebut kurang signifikan dalam mengurangi kasus kanker payudara kemoresisten. Dikarenakan kasus kanker payudara sering dilaporkan setelah stadium lanjut seperti stadium 3, 4, atau keadaan telah metastasis.^{2,4} Hal ini menjadi faktor risiko terhadap peningkatan kejadian kanker payudara kemoresisten. Berdasarkan berbagai permasalahan tersebut sering menyebabkan kesulitan pada terapi kanker payudara kemoresisten. Sebesar 90% kejadian kanker payudara kemoresisten terjadi walaupun sudah dikemoterapi sebelumnya.^{1,2}

Terapi yang digunakan dalam penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten yakni terapi kombinasi dengan hasil untuk meningkatkan efektivitas dan sensitivitas dari kemoterapi.^{2,3} Namun, penelitian sebelumnya menunjukkan tidak terjadi efek yang signifikan dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara kemoresisten.⁴ Selain itu, efek samping dari kombinasi kemoterapi tidak memberikan dampak positif bagi pasien.⁵ Maka diperlukan modalitas yang dapat meminimalkan efek samping serta meningkatkan kualitas terapi secara holistik sebagai upaya penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.

Penelitian terbaru saat ini pada penatalaksanaan kanker payudara

kemoresisten beralih ke penggunaan fitofarmaka.⁶ Fukoidan dari ekstrak rumput laut coklat merupakan salah satu *fitofarmaka* yang memiliki efek sebagai anti-kanker.⁷ Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa fukoidan memiliki potensi sebagai agen anti-proliferasi dan agen pro-apoptosis pada kanker payudara.⁸ Didukung juga oleh hasil penelitian Xue et al.,⁸ bahwa fukoidan memiliki potensi sebagai anti-proliferasi dan pro-apoptosis sel *MCF-7* dan sel *MDA-MB-231* pada kanker payudara dengan mempengaruhi regulasi pada jalur *p13K/Akt/mTOR*, *Bcl-2*, *Bax*, *CDK/siklus sel*, *Kaspase*, *THP-1*, *JNK* serta *MAPK*. Selain itu, fukoidan juga memiliki fungsi sebagai mikro partikel polimer yang mana mengantarkan zat aktif menuju sel target khususnya pada sel kanker.^{9,10}

Selain itu, saat ini terapi gen juga dilirik sebagai terapi pada kanker. Salah satunya adalah *microRNA* (*miRNA*) yang memiliki potensi dalam proses menghambat patogenesis kanker. *miRNA* adalah *short RNA*, salah satunya yaitu *miRNA-200c* yang memiliki fungsi untuk mengatur proliferasi, apoptosis, angiogenesis, metastasis dan invasi serta kemoresistensi dari sel kanker.⁴ Peranan *miRNA-200c* yang spesifik dapat menjadi terapi yang efektif pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.¹¹ Berdasarkan hasil penelitian dari Chen et al.,¹² bahwa *miRNA-200c* memiliki potensi untuk meningkatkan sensitivitas sel target dengan kemoterapi. Didukung juga dengan penelitian yang menunjukkan ekspresi dari *miRNA-200c*

dapat meningkatkan sensitivitas kemoterapi doxorubicin pada kanker payudara kemoresisten.¹³ Selain itu, ekspresi dari *miRNA-200c* dapat sebagai anti-metastasis dari sel kanker payudara kemoresisten.¹⁴ Maka dapat dibentuk *mikrosfer* kombinasi antara fukoidan dan *miRNA-200c* menjadi terapi yang spesifik serta holistik dalam penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.

Melihat keseluruhan potensi terapi dari *mikrosfer* fukoidan dan *miRNA-200c* pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten. Maka, potensi *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan *miRNA-200c* dapat menjadi terobosan baru terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten. Dengan demikian, perlu untuk membahas lebih lanjut mengenai modalitas secara spesifik, sehingga dapat memberikan prospek yang cerah dalam perkembangan ilmu terkait penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.

METODE

Penulisan karya ilmiah tinjauan pustaka ini menggunakan metode studi pustaka yang didasarkan atas hasil studi terhadap berbagai literatur yang telah teruji validitasnya, berhubungan satu sama lain, serta mendukung uraian atau analisis pembahasan. Studi pustaka (*literature review*) menggunakan *database* www.pubmed.com dan scholar.google.com dengan menggunakan kata kunci: "*Fuoidan*" dan "*Chemoresistant breast cancer and*

microRNA-200c". Metode studi pustaka hanya diperuntukkan kepada jurnal ilmiah yang menggunakan bahasa Inggris, Bahasa Indonesia, dan memiliki abstrak dalam jurnal ilmiah tersebut. Judul dan abstrak akan menjalani proses pemindaian (*scanning*) untuk meng-eksklusi jurnal ilmiah yang bersifat tidak relevan terhadap kanker payudara, kemoresisten, miRNAs dan fukoidan. Setelah melewati proses eksklusi, maka jurnal ilmiah akan dibaca secara keseluruhan untuk menjalani proses inklusi berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan oleh penulis. Selanjutnya, daftar pustaka pada jurnal ilmiah yang telah berhasil melewati kriteria inklusi dan eksklusi akan menjalani proses pemindaian kembali untuk mengetahui adanya publikasi tambahan mengenai kanker payudara kemoresisten, fukoidan, dan miRNA-200c.

Dalam tinjauan pustaka ini, kami menggunakan seluruh jurnal ilmiah yang membahas mengenai analisis manfaat, mekanisme kerja, dan efek klinis dari *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c sebagai terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten. Jurnal ilmiah akan menjalani proses eksklusi jika tahun publikasi atau tahun terbit jurnal telah melebihi 10 tahun. Terdapat 77 artikel atau jurnal ilmiah yang sesuai dengan topik yang dibahas, namun hanya 55 jurnal atau publikasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh penulis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

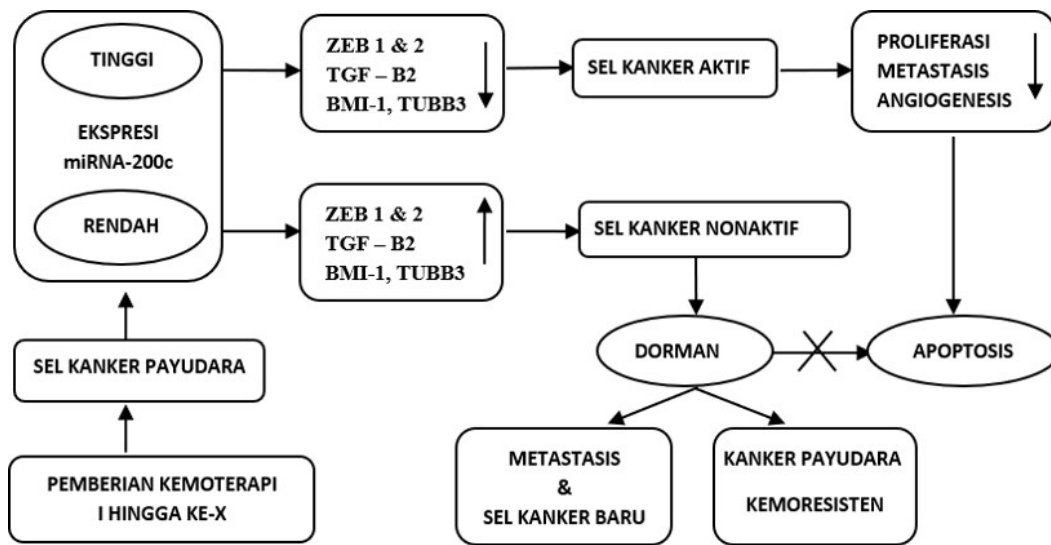
Peranan microRNA-200c dalam Patogenesis Kanker Payudara Kemoresisten

Kemoresistensi kanker payudara adalah kondisi sel kanker payudara yang resisten terhadap kemoterapi dan pembedahan.^{3,15} Kanker payudara kemoresisten menyebabkan tidak efektifnya kemoterapi dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker.⁴ Kemoresisten ini dapat menginduksi kembalinya kanker payudara meskipun telah dilakukan pembedahan dan kemoterapi sebelumnya.¹⁶ Pada perkembangan sel kanker payudara, terdapat dua jenis sel kanker yaitu sel kanker yang aktif proliferasi dan sel kanker dorman (non-aktif proliferasi).^{3,4,16} Sel kanker payudara yang aktif ini dapat menjadi target kemoterapi, sedangkan sel kanker dorman tidak dapat menjadi target terapi dikarenakan tidak mengalami proliferasi.^{15,16} Hal ini yang menyebabkan sel kanker payudara sel dorman.¹⁷ Sel dorman pada kanker payudara kemoresisten berbentuk *fusiform* yang dapat metastasis ataupun tetap diam pada lokasinya (Gambar 1).¹⁵⁻¹⁷

Kanker payudara kemoresisten juga dipengaruhi dengan hilang atau menurunnya regulasi dari miRNA-200c. Penelitian Yohei Shimono,¹¹ menunjukkan penurunan regulasi dari miRNA-200c dengan meningkatkan TGF- β 2 yang membentuk sel kanker dorman yang akan memicu terjadinya kemoresistensi. Didukung pula dengan hasil penelitian

Jinsong Zhang dan Li Ma,¹⁸ bahwa penurunan ekspresi miRNA-200c mempengaruhi TGF- β 2 dalam membentuk EMT (*Epithelial Mesenchymal Transition*) pada sel kanker payudara kemoresisten. Selain itu, hilangnya *miRNA-200c* disebabkan juga karena tidak

teraktivasinya p53 yang akan menyebabkan peningkatan regulasi *ZEB 1* atau *2* sehingga terjadi aktivasi EMT membentuk sel dorman.¹⁹ Pembentukan sel dorman ini yang akan mengakibatkan terjadinya kanker payudara yang kemoresisten.^{18,19}



Gambar 1. Skema Peranan miRNA-200c dalam Patogenesis Kanker Payudara Kemoresisten.^{3,11,15,16}

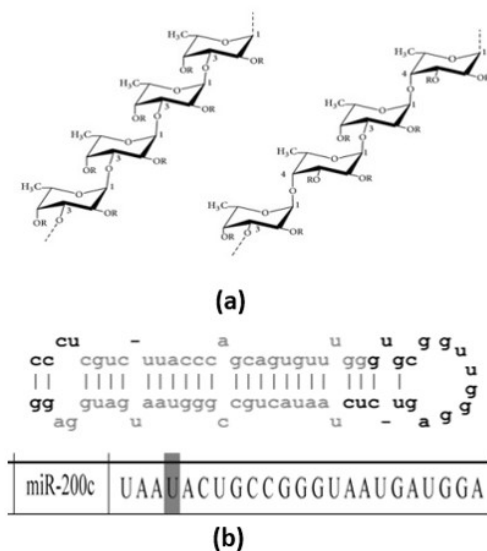
BMI-1 juga dapat menginduksi sel dorman yang mengakibatkan terjadi perubahan bentuk sel dorman menjadi fusiform.¹¹ Sel dorman bentuk *fusiform* ini akan dapat metastasis dan membentuk sel kanker kemoresisten.^{4,11,16} Penekanan pada FOG2 dapat mempengaruhi penurunan proliferasi sel atau siklus pembelahan menjadi aktif dengan penekanan pada sel kanker kemoresisten.²⁰ Peningkatan pada aktivasi TUBB3 menyebabkan sel dorman dapat menjadi kemoresisten dikarenakan terjadi penurunan sensitivitas obat kemoterapi serta terjadi metastasis pada sel dorman kanker payudara kemoresisten.^{4,11,20} Peningkatan *TUBB3* ini juga menyebabkan sering terjadinya kekambuhan pada kanker payudara serta

pembentukan kanker baru akibat metastasis dari kanker payudara seperti pada hati, paru-paru, otak, serta organ-organ penting lain di tubuh.^{19,20}

Mekanisme Konstruksi Mikrosfer Kombinasi Fukoidan dan miRNA-200c

Fukoidan adalah polisakarida ter-sulfatasi yang umumnya tersedia yaitu glikosaminoglikan (GAGs) berupa F-fukoidan.^{7,21} Terdapat lebih dari 95% fukoidan di laut yang tersusun dari ester ter-sulfatasi L-fucose dan U-Fukoidan, serta tersusun sekitar 20% asam glukoronat.²² Fukoidan ter-sulfatasi merupakan karakteristik utama fukoidan tersedia pada Gambar 2.²³ Fukoidan memiliki fungsi sebagai polimer alami yang

membentuk *mikrosfer* polimer dari karbohidrat. Pertama, melakukan ekstraksi fukoidan dari rumput laut coklat untuk memperoleh dosis efektif sebesar 200 $\mu\text{m}/\text{mL}$.²¹ Pembentukan *mikrosfer* dari komponen fukoidan dengan cara *aerosolisasi* dengan komponen sebesar 220 μm .^{24,25}

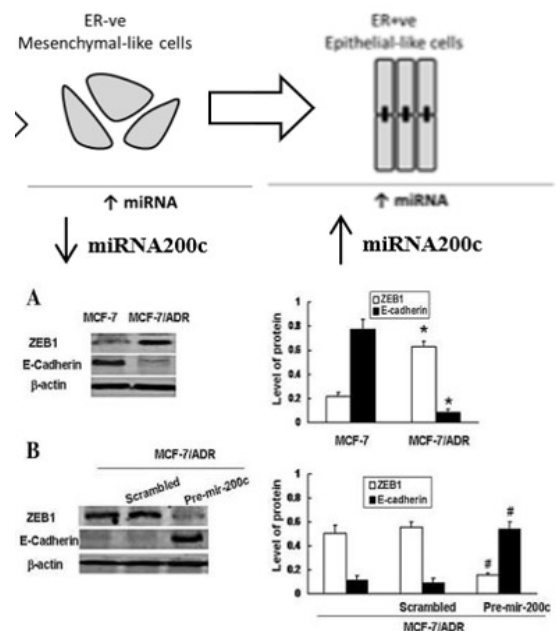


Gambar 2. Gambaran struktural dari (a) Fukoidan dan (b) miRNA-200c.^{21-24,26}

MicroRNA (miRNA) merupakan *short code RNA*. Terdapat berbagai jenis miRNA, salah satunya adalah miRNA-200c yang mempengaruhi siklus sel atau proliferasi, migrasi dan apoptosis.^{11,16,20} Keadaan miRNA-200c yang *naked* menyebabkan miRNA-200c cepat terdegradasi apabila berada di luar sel sehingga mengakibatkan penurunan ekspresi dari miRNA tersebut.²⁶ Enkapsulasi oleh fukoidan, dapat meningkatkan bioavailabilitas miRNA-200c pada target terapi kanker.

Pembuatan *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c dengan membentuk *mikrosfer* polimer dapat meng-*enkapsulasi*

antara fukoidan dan miRNA-200c. Mekanisme konstruksi *mikrosfer* ini membentuk *mikrosfer* kombinasi fukoidan dengan miRNA-200c sebesar 220 μm .^{21,23} Selanjutnya, *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c dapat segera dimanfaatkan sebagai terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.



Gambar 3. Potensi miRNA-200c dalam membentuk MET melalui penekanan ZEB1 atau ZEB2 sebagai terapi pada sel kanker payudara kemoresisten.^{3,18,46}

Hasil penelitian Ming-De Yan²⁷ memperoleh bahwa terjadi peningkatan sensitivitas pada sel kanker hepar, akibat ekspresi miRNA-29a berbasis mikro partikel fukoidan sebagai terapi kemoresistensi. Selain itu, hasil penelitian oleh Kim,²² bahwa terjadi peningkatan *mikrosfer* polimerasi dari fukoidan memiliki target spesifik dalam menginduksi terjadinya induksi sel kanker payudara. Sehingga, pembentukan *mikrosfer* dari

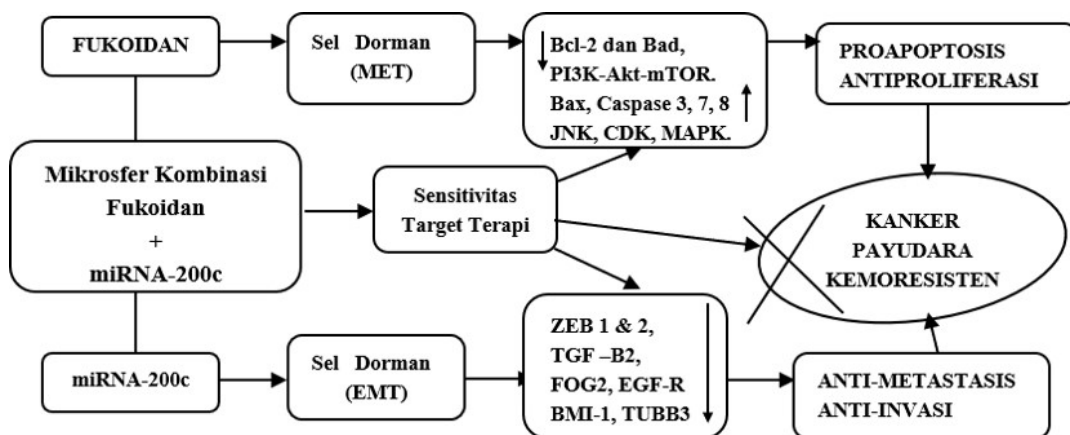
kombinasi fukoidan dan *miRNA-200c* dapat meningkatkan peranan dan fungsi dari *miRNA-200c* itu sendiri. Peningkatan terhadap bioaktivitas fukoidan juga terlihat karena bioavailabilitasnya menjadi 100% secara intravena. Hal tersebut membuat *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan *miRNA-200c* memiliki potensi besar sebagai terapi kemoresistensi pada sel kanker (Gambar 3).^{21,23,27}

Potensi Mikrosfer Kombinasi Fukoidan dan miRNA-200c sebagai Terapi pada Penatalaksanaan Kanker Payudara Kemoresisten

Mikrosfer kombinasi fukoidan dan *miRNA-200c* dapat menjadi potensi yang menjanjikan sebagai terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten. Pembentukan *mikrosfer* tersebut membantu bioavailabilitas obat menjadi 100% dalam mencapai sel target (Gambar 4).^{21,23}

Proses farmakokinetika *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan *miRNA-200c* diawali dengan injeksi secara intravena.²³

Kemudian *mikrosfer* tersebut masuk ke peredaran darah sistemik. *Mikrosfer* ini akan mencari target reseptor spesifik terhadap sel kanker payudara kemoresisten.^{24,25} Setelah itu, terjadinya interaksi antara reseptor sel kanker payudara kemoresisten dengan *mikrosfer* fukoidan dan *miRNA-200c*. Selanjutnya, *mikrosfer* kombinasi akan *endositosis* ke dalam sel kanker payudara kemoresisten. Di dalam sel akan terjadi degradasi *mikrosfer* yang mengeluarkan zat aktif fukoidan serta *miRNA-200c* yang saling bersinergis menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara kemoresisten.^{3,26} Hal ini menyebabkan terjadinya ekspresi *miRNA-200c* dalam sel kanker payudara kemoresisten yang menyebabkan terjadi perubahan struktur sel dorman EMT menjadi MET (*Mesenchymal Epithelial Transition*).¹⁸ MET ini akan menginduksi anti-metastasis pada sel kanker kemoresisten.^{3,17,18} Hingga sel kanker payudara kemoresisten dapat menjadi sel target fukoidan sebagai terapi pada kanker kemoresisten tersebut.



Gambar 4. Skema Potensi *Mikrosfer* Kombinasi Fukoidan dan *miRNA-200c* sebagai Terapi pada Penatalaksanaan Kanker Payudara Kemoresisten.^{8,9,18,30,36,46}

Peningkatan ekspresi *miRNA-200c* mempengaruhi TGF- β 2 dan β -catenin dalam membentuk MET pada sel kanker payudara kemoresisten.²⁸ Selain itu, ekspresi *miRNA-200c* disebabkan juga karena teraktivasinya p53 yang akan menyebabkan penekanan pada regulasi *ZEB 1* atau *2*, yang akan menyebabkan sel dorman tidak dapat metastasis dan invasi serta penurunan kemoresistensi pada kanker payudara. Pembentukan MET ini yang akan mengakibatkan peranan fukoidan dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara kemoresisten.^{6,7,16,18}

Kanker payudara kemoresisten dapat mengalami apoptosis ketika sel kanker dalam keadaan MET.¹⁸ Hal ini didukung karena MET menekan metastasis pada sel kanker payudara kemoresisten. Pembentukan MET juga menginisiasi fukoidan secara sinergis dalam proses apoptosis sel kanker payudara kemoresisten.^{27,29} Penekanan regulasi pada TGF- β 2 dapat menekan pembentukan EMT yang dapat mencegah metastasis dari sel kanker kemoresisten.^{17,25,28}

Penekanan pada aktivasi *TUBB3* menyebabkan sel dorman dapat menjadi tidak kemoresisten.^{20,28,29} Hal ini didukung oleh penelitian Chen et al.,¹³ bahwa penekanan *TUBB3* mempengaruhi peningkatan dari doxorubicin pada penatalaksanaan kanker payudara secara signifikan. Terjadi peningkatan sensitivitas obat kemoterapi serta terjadi metastasis pada sel dorman kanker payudara

kemoresisten.^{29,30} Penekanan pada *TUBB3* akan meningkatkan indeks terapi terhadap penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.^{3,29,30}

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, fukoidan memiliki potensi sebagai anti-kanker, anti-angiogenesis, anti-metastasis, anti-oksidan, imunomodulator serta pengatur kadar lipid dalam darah.^{7-9,31-33} Pada penelitian oleh Zhang et al.,³⁴ bahwa fukoidan memiliki potensi sebagai agen anti-proliferasi sebesar 80-85,3% sel kanker payudara yaitu sel MDA-MB-231 pada mencit. Didukung pula oleh penelitian Atashrazm et al.,³¹ bahwa fukoidan menyebabkan penurunan signifikan regulasi cyclin D1, cyclin D2, dan CDK4 pada siklus sel kanker payudara. Selain itu, terjadi peningkatan pada sub-G0/G1 menyebabkan penahanan fase G0/G1 yang menyebabkan penekanan aktivitas CDK diikuti penghambatan CDK2 dan CDK4 pada proses proliferasi sel kanker.^{32,33} Fukoidan sebagai agen anti-proliferasi juga menekan aktivitas MMP-2 dengan menurunkan regulasi PI3K-Akt-mTOR, jalur Wnt serta jalur MAPK dalam menghentikan proliferasi dan metastasis dari kanker.^{35,36,38} Dengan demikian, Fukoidan dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.⁷⁻⁹

Fukoidan juga memiliki potensi sebagai agen pro-apoptosis pada sel kanker payudara.^{7,35,36} Fukoidan pada *Sargassum sp.*⁷ dan *Fucus vesiculosus* terbukti dalam beberapa penelitian mampu menurunkan aktivitas Bcl-2, Bad, Bcl-xL yang dilihat dari

apoptosis pada sel MCF-7.^{7,33,36} Secara klinis, fukoidan dapat menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker baik melalui jalur apoptosis intrinsik maupun ekstrinsik.^{7-9,33,36}

Pada penelitian Zhang et al.,³⁴ menunjukkan bahwa potensi fukoidan sebagai agen pro-apoptosis sebesar 75% dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara. Didukung dengan penelitian Xue et al.,⁹ bahwa fukoidan mempengaruhi regulasi pada protein Bcl-2 dan Bad dengan menurunkan ekspresi protein Bcl-2 yang signifikan dan memodulasi ekspresi protein Bax dalam menginduksi apoptosis sel MCF-7 pada mencit. Fukoidan juga menginduksi apoptosis dengan meningkatkan regulasi THP-1, sehingga terjadi peningkatan IFN- γ , IL-12, Bax, dan TNF- α pada sel kanker payudara dan penurunan regulasi Bcl-2 protein, Bid dan Bad.^{7,36-38} Fukoidan juga menekan pembentukan *EGF-R* yang dapat menekan migrasi dan invasi sel kanker.^{38,39} Sehingga, terjadi penurunan regulasi jalur p13K-Akt-mTOR yang mengakibatkan penurunan ekspresi MMP-2 sehingga terjadi apoptosis pada sel kanker payudara.^{34,38}

Selain itu, fukoidan juga menginduksi apoptosis melalui aktivasi kaspase-kaskade, regulasi c-Jun N-terminal Kinase (JNK), *Extraceluler signal Regulation Kinase* (ERK) dan p38 *signaling*, STAT, Bcl-2 protein dan Akt *signaling*, penghambatan angiogenesis dengan menekan VEGF dan penghambatan transformasi sel yang disebabkan oleh reseptor faktor

pertumbuhan epidermal.^{30,37,39} Fukoidan memiliki bioaktivitas dalam menghambat VEGF dan mengakibatkan apoptosis sel kanker dikarenakan sel kanker tidak dapat invasi dan kekurangan nutrisi.^{40,41} Berdasarkan penelitian Zhang et al.,⁴⁰ fukoidan menginduksi apoptosis sebesar 80% pada sel MCF-7 kanker payudara melalui aktivasi JNK ROS-*dependent* dan jalur mitokondria.

Bioaktivitas fukoidan juga dapat menginduksi apoptosis sel MCF-7 dan MDA-MB-231 pada kanker payudara pada jalur kaspase seperti kaspase 3, 7, dan 8 untuk mengaktifasi DNAase yang menyebabkan fragmentasi DNA sebagai respon terhadap stimulus THP-1 yang menginduksi apoptosis.^{33,35,38,42} Fukoidan juga meningkatkan depolarisasi dari mitokondria dengan mengatur peningkatan ekspresi protein pro-apoptosis Bax, Bad, dan menurunkan ekspresi dari protein anti-apoptosis Bcl-2 dan Bcl-xl pada sel MCF-7 dan MDA-MB-231.^{9,38,43} Apoptosis sel kanker MCF-7 serta 4T1 melalui kaspase 8 dan TGF- β / β -catenin, mengingat sel ini bersifat eksogen dari mutasi pada siklus sel.^{35,44,45}

Keunggulan mikrosfer kombinasi fukoidan dan microRNA-200c: Penatalaksanaan Kanker Payudara Kemoresisten

Keunggulan mikrosfer kombinasi fukoidan dan miRNA-200c yakni terdapat dwifungsi dari fukoidan yaitu sebagai zat aktif terapi kanker serta pembentukan mikrosfer polimer sebagai mikropartikel.²¹⁻²⁵ Hal ini membuat farmakokinetika terapi mikrosfer kombinasi fukoidan dan miRNA menjadi

maksimal sebagai terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.^{7-9,21,24} Terdapat juga beberapa keunggulan lain dari *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c, yaitu bekerja pada banyak target (multi-target) untuk menginduksi apoptosis secara maksimal pada sel kanker payudara kemoresisten.^{3,7,17,46} Seperti memengaruhi regulasi dari Bcl-2, Bad, Bax, kaspase 8-7-3, pi3k/Akt/mTOR, jalur MAPK, MMP-2, THP-1, JKN, ERK1/2 serta CDKs pada siklus sel kanker kemoresisten.^{7-9,18,35,36,46} Selain itu, memiliki potensi anti-metastasis pada sel kanker payudara kemoresisten.⁴⁷ Dimana sampai saat ini belum terdapat obat anti-metastasis sel kanker kemoresisten.^{3,17,46,49} *Mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c memiliki potensi dalam mempengaruhi pembentukan MET untuk menekan pembentukan sel dorman yang bersifat metastasis serta kemoresisten.^{15,50}

Keunggulan lain dari fukoidan yakni tidak meninggalkan residu asing yang berbahaya di dalam tubuh, dikarenakan dapat didegradasi oleh makrofag.^{7,51,52} Tidak terjadi efek toksik pada jaringan normal pada dosis terapi, sedangkan pada jaringan kanker payudara terjadi efek sitotoksik hingga terjadi apoptosis sel.⁵³

Potensi *mikrosfer* ini juga memiliki keunggulan sebagai bahan alami dan *fitofarmaka* dari ekstrak rumput laut coklat yang dapat ditemukan di laut Indonesia.⁵⁴ Pemanfaatan bioaktivitas dari fukoidan ini

secara maksimal dapat meningkatkan potensi alam dan kekayaan hayati maritim di Indonesia.

Keterbatasan Mikrosfer Kombinasi Fukoidan dan miRNA-200c sebagai Terapi pada Penatalaksanaan Kanker Payudara Kemoresisten

Keterbatasan dari *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c sebagai modalitas terapi yakni bioavailabilitas berkurang jika dikonsumsi secara oral. Selain itu, masih belum terdapat penelitian yang membahas hubungan dari *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c.

Diperlukan penelitian lanjutan dengan tingkatan yang lebih tinggi mengenai *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c untuk mengetahui efikasi pada sel kanker payudara kemoresisten baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Diharapkan dengan bukti ilmiah yang cukup, *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c dapat digunakan sebagai terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten di masa depan.

SIMPULAN

Telah dilakukannya berbagai penelitian baik *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa *mikrosfer* kombinasi fukoidan dan miRNA-200c memiliki potensi yang besar sebagai terapi pada penatalaksanaan kanker payudara kemoresisten.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Prevention Cancer Control: knowledge into action, who guide for effective programmes: Module 2. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012. [\[Link\]](#).
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. [Internet]. Geneva: WHO; 2012. Available on [\[Link\]](#).
3. Kamdje AHN, Etet PFS, Vecchio L, Tagne RS, Amvene JM, Muller JM, et al. New targeted therapies for breast cancer: A focus on tumor microenvironmental signals and chemoresistant breast cancers. *World J Clin Cases*. 2014; 2(12):769–786. doi: [10.12998/wjcc.v2.i12.769](https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.769). [\[PMC free article\]](#).
4. Pinto R, De Summa S, Pilato B, Tommasi S. DNA methylation and miRNAs regulation in hereditary breast cancer: epigenetic changes, players in transcriptional and post- transcriptional regulation in hereditary breast cancer. *Curr Mol Med*. 2014; 14(1):45-57. doi: [10.2174/1566524013666131203101405](https://doi.org/10.2174/1566524013666131203101405). [\[PubMed\]](#).
5. Zhang J, Riby JE, Conde L, Grizzle WE, Cui X, Skibola CF. A Fucus vesiculosus extract inhibits estrogen receptor activation and induces cell death in female cancer cell lines. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16:151. doi: [10.1186/s12906-016-1129-6](https://doi.org/10.1186/s12906-016-1129-6). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
6. Zhang, Zhongyuan; Teruya, Kiichiro; Yoshida, Toshihiro; Hiroshi Eto, S.S., Fucoidan Extract Enhances the Anti-Cancer Activity of Chemotherapeutic Agents in MDA-MB-231 and MCF-7 Breast Cancer Cells. *Marine Drugs*. 2013; 11(1):81-98. doi: [10.3390/md11010081](https://doi.org/10.3390/md11010081). [\[PMC free article\]](#).
7. Satyarsa ABS. Potential of Fucoidan From Brown Seaweeds (*Sargassum* sp.) as Innovation Therapy on Breast Cancer. *Journal of Medicine and Health*. 2019; 2(3):910-920. doi: [10.28932/jmh.v2i3.1235](https://doi.org/10.28932/jmh.v2i3.1235).
8. Senthilkumar K, Manivasagan P, Venkatesan J, Kim SK. Brown seaweed fucoidan: biological activity and apoptosis, growth signaling mechanism in cancer. *Int J Biol Macromol*. 2013; 60:366-74. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2013.06.030](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.06.030). [\[PubMed\]](#).
9. Xue M, Ge Y, Zhang J, Wang Q, Hou L, Liu Y. et al. Anticancer properties and mechanisms of fucoidan on mouse breast cancer in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2012; 7(8):e43483. doi: [10.1371/journal.pone.0043483](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043483). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
10. Pinheiro AC, Bourbon AI, Cerqueira MA, Maricato É, Nunes C, Coimbra MA, et al. Chitosan/fucoidan multilayer nanocapsules as a vehicle for controlled release of bioactive compounds. *Carbohydr Polym*. 2015; 115:1-9. doi: [10.1016/j.carbpol.2014.07.016](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.07.016). [\[PubMed\]](#).
11. Shimono Y, Zabala M, Cho RW, Lobo N, Dalerba P, Qian D, et al. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell*. 2009; 138(3):592-603. doi: [10.1016/j.cell.2009.07.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.07.011). [\[PubMed\]](#) [\[PMC free article\]](#).
12. Chen J, Tian W, Cai H, He H, Deng Y. Down-regulation of microRNA-200c is associated with drug resistance in human breast cancer. *Med Oncol*. 2012; 29(4):2527-34. doi: [10.1007/s12032-011-0117-4](https://doi.org/10.1007/s12032-011-0117-4). [\[PubMed\]](#).
13. Chen Y, Sun Y, Chen L, Xu X, Zhang X, Wang B, et al. miRNA-200c increases the sensitivity of breast cancer cells to doxorubicin through the suppression of E-cadherin-mediated PTEN/Akt signaling. *Mol Med Rep*. 2013; 7(5):1579-84. doi: [10.3892/mmr.2013.1403](https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1403). [\[PubMed\]](#).

14. Neves R, Scheel C, Weinhold S, Honisch E, Iwaniuk KM, Trompeter HI, et al. Role of DNA methylation in miR-200c/141 cluster silencing in invasive breast cancer cells. *BMC Res Notes*. 2010; 3:219. doi: [10.1186/1756-0500-3-219](https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-219). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
15. Roncati L, Barbolini G, Gatti AM, Pusioli T, Pisciole F, Maiorana A. The Uncontrolled Sialylation is Related to Chemoresistant Metastatic Breast Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016; 22(4):869-73. doi: [10.1007/s12253-016-0057-6](https://doi.org/10.1007/s12253-016-0057-6). [[PubMed](#)].
16. He DX, Gu F, Gao F, Hao JJ, Gong D, Gu XT, et al. Genome-wide profiles of methylation, microRNAs, and gene expression in chemoresistant breast cancer. *Scientific Reports*. 2016; 6:24706. doi: [10.1038/srep24706](https://doi.org/10.1038/srep24706).
17. Gligorich KM, Vaden RM, Shelton DN, Wang G, Matsen CB, Looper RE, et al. Development of a screen to identify selective small molecules active against patient-derived metastatic and chemoresistant breast cancer cells. *Breast Cancer Res*. 2013; 15(4):R58. doi: [10.1186/bcr3452](https://doi.org/10.1186/bcr3452). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
18. Zhang J, Ma L. MicroRNA control of epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2012; 31(3-4):653-62. doi: [10.1007/s10555-012-9368-6](https://doi.org/10.1007/s10555-012-9368-6). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
19. Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev*. 2008; 22(7):894-907. doi: [10.1101/gad.1640608](https://doi.org/10.1101/gad.1640608). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
20. Hyun S, Lee JH, Jin H, Nam J, Namkoong B, Lee G, et al. Conserved MicroRNA miR-8/miR-200 and its target USH/FOG2 control growth by regulating PI3K. *Cell*. 2009; 139(6):1096-108. doi: [10.1016/j.cell.2009.11.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.020). [[PubMed](#)].
21. Ale MT, Mikkelsen JD, Meyer AS. Important Determinants for Fucoidan Bioactivity: A Critical Review of Structure-Function Relations and Extraction Methods for Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides from Brown Seaweeds. *Mar Drugs*. 2011; 9(10):2106-2130. doi: [10.3390/md9102106](https://doi.org/10.3390/md9102106). [[PMC free article](#)].
22. Jeon YJ, Wijesinghe WA, Kim SK. Functional properties of brown algal sulfated polysaccharides, fucoidans. *Adv Food Nutr Res*. 2011; 64:163-78. doi: [10.1016/B978-0-12-387669-0.00012-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387669-0.00012-0). [[PubMed](#)].
23. Fitton JH. Therapies from Fucoidan; Multifunctional Marine Polymers. *Mar Drugs*. 2011; 9(10):1731-1760. doi: [10.3390/md9101731](https://doi.org/10.3390/md9101731). [[PMC free article](#)].
24. Morya VK, Kim J, Kim EK. Algal fucoidan: structural and size-dependent bioactivities and their perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012; 93(1):71-82. doi: [10.1007/s00253-011-3666-8](https://doi.org/10.1007/s00253-011-3666-8). [[PubMed](#)].
25. Hariyadi DM, Hendradi E, Piay OL, Ramadani CN. Optimasi mikrosfer ovalbumin-alginat yang diproduksi dengan teknik aerosolisasi. *Pharma Scientia*. 2013; 2(1):1-10. [[Abstrack/FREE full-text](#)].
26. Wang J, Yang M, Li Y, Han B. The Role of MicroRNAs in the Chemoresistance of Breast Cancer. *Drug Dev Res*. 2015; 76(7):368-74. doi: [10.1002/ddr.21275](https://doi.org/10.1002/ddr.21275). [[PubMed](#)].
27. Yan MD, Yao CJ, Chow JM, Chang CL, Hwang PA, Chuang SE, et al. Fucoidan Elevates MicroRNA-29b to Regulate DNMT3B-MTSS1 Axis and Inhibit EMT in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Mar Drugs*. 2015; 13(10):6099-116. doi: [10.3390/md13106099](https://doi.org/10.3390/md13106099). [[PubMed](#)].

28. Wang C, Jin H, Wang N, Fan S, Wang Y, Zhang Y, et al. Gas6/Axl Axis Contributes to Chemoresistance and Metastasis in Breast Cancer through Akt/GSK-3 β / β -catenin Signaling. *Theranostics*. 2016; 6(8):1205-19. doi: [10.7150/thno.15083](https://doi.org/10.7150/thno.15083). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
29. Hsu HY, Lin TY, Hwang PA, Tseng LM, Chen RH, Tsao SM, et al. Fucoidan induces changes in the epithelial to mesenchymal transition and decreases metastasis by enhancing ubiquitin-dependent TGF β receptor degradation in breast cancer. *Carcinogenesis*. 2013; 34(4):874-84. doi: [10.1093/carcin/bgs396](https://doi.org/10.1093/carcin/bgs396). [[PubMed](#)].
30. Tryndyak VP, Beland FA, Pogribny IP. E-cadherin transcriptional down-regulation by epigenetic and microRNA-200 family alterations is related to mesenchymal and drug-resistant phenotypes in human breast cancer cells. *Int J Cancer*. 2010; 126(11):2575-83. doi: [10.1002/ijc.24972](https://doi.org/10.1002/ijc.24972). [[PubMed](#)].
31. Cumashi A, Ushakova NA, Preobrazhenskaya ME, D'Incecco A, Piccoli A, Totani L, et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007; 17(5):541-52. doi: [10.1093/glycob/cwm014](https://doi.org/10.1093/glycob/cwm014). [[PubMed](#)].
32. Atashrazm F, Lowenthal RM, Woods GM, Holloway AF, Dickinson JL. Fucoidan and cancer: a multifunctional molecule with anti-tumor potential. *Mar Drugs*. 2015; 13(4):2327-46. doi: [10.3390/md13042327](https://doi.org/10.3390/md13042327). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
33. Banafa AM, Roshan S, Liu YY, Chen HJ, Chen MJ, Yang GX, et al. Fucoidan induces G1 phase arrest and apoptosis through caspases-dependent pathway and ROS induction in human breast cancer MCF-7 cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013; 33(5):717-724. doi: [10.1007/s11596-013-1186-8](https://doi.org/10.1007/s11596-013-1186-8). [[PubMed](#)].
34. Zhang Z, Teruya K, Eto H, Shirahata S. Induction of apoptosis by low-molecular-weight fucoidan through calcium- and caspase-dependent mitochondrial pathways in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013; 77(2):235-42. doi: [10.1271/bbb.120631](https://doi.org/10.1271/bbb.120631). [[PubMed](#)].
35. Yamasaki-Miyamoto Y, Yamasaki M, Tachibana H, Yamada K. Fucoidan induces apoptosis through activation of caspase-8 on human breast cancer MCF-7 cells. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(18):8677-82. doi: [10.1021/jf9010406](https://doi.org/10.1021/jf9010406). [[PubMed](#)].
36. Kwak JY. Fucoidan as a marine anticancer agent in preclinical development. *Mar Drugs*. 2014; 12(2):851-70. doi: [10.3390/md12020851](https://doi.org/10.3390/md12020851). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
37. Fitton JH, Stringer DN, Karpinić SS. Therapies from Fucoidan: An Update. *Mar Drugs*. 2015; 13(9):5920-5946. doi: [10.3390/md13095920](https://doi.org/10.3390/md13095920). [[PMC free article](#)].
38. Huang TH, Chiu YH, Chan YL, Chiu YH, Wang H, Huang KC, et al. Prophylactic administration of fucoidan represses cancer metastasis by inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in Lewis tumor-bearing mice. *Mar Drugs*. 2015; 13(4):1882-900. doi: [10.3390/md13041882](https://doi.org/10.3390/md13041882). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
39. Moussavou G, Kwak DH, Obiang-Obonou BW, Maranguy CA, Dinzouna-Boutamba SD, Lee DH, et al. Anticancer effects of different seaweeds on human colon and breast cancers. *Mar Drugs*. 2014; 12(9):4898-911. doi: [10.3390/md12094898](https://doi.org/10.3390/md12094898). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
40. Zhang Z, Teruya K, Eto H, Shirahata S. Fucoidan extract induces apoptosis in MCF-7 cells via a mechanism involving the ROS-dependent JNK activation and mitochondria-mediated pathways. *PLoS One*. 2011; 6(11):e27441. doi: [10.1371/journal.pone.0027441](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027441). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].

41. Chen S, Zhao Y, Zhang Y, Zhang D. Fucoïdan induces cancer cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum stress cascades. *PLoS One*. 2014; 9(9):e108157. doi: [10.1371/journal.pone.0108157](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108157). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
42. Ruocco N, Costantini S, Guariniello S, Costantini M. Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. *Molecules*. 2016; 21(5):E551. doi: [10.3390/molecules21050551](https://doi.org/10.3390/molecules21050551). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
43. Vishchuk OS, Ermakova SP, Zvyagintseva TN. The fucoïdians from brown algae of Far-Eastern seas: anti-tumor activity and structure-function relationship. *Food Chem*. 2013; 141(2):1211-7. doi: [10.1016/j.foodchem.2013.03.065](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.03.065). [[PubMed](#)].
44. Xue M, Ge Y, Zhang J, Liu Y, Wang Q, Hou L, et al. Fucoïdan Inhibited 4T1 Mouse Breast Cancer Cell Growth In Vivo and In Vitro Via Downregulation of Wnt/ β -Catenin Signaling. *Nutr Cancer*. 2013; 65(3):460-8. doi: [10.1080/01635581.2013.757628](https://doi.org/10.1080/01635581.2013.757628). [[PubMed](#)].
45. Song MY, Ku SK, Han JS. Genotoxicity Testing of Low Molecular Weight Fucoïdan from Brown Seaweeds. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50(3-4):790-6. doi: [10.1016/j.fct.2011.11.010](https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.11.010). [[PubMed](#)].
46. Serpico D, Molino L, Di Cosimo S. microRNAs in breast cancer development and treatment. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(5):595-604. doi: [10.1016/j.ctrv.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.11.002). [[PubMed](#)].
47. Duanmu J, Cheng J, Xu J, Booth CJ, Hu Z. Effective treatment of chemoresistant breast cancer in vitro and in vivo by a factor VII-targeted photodynamic therapy. *Br J Cancer*. 2011; 104(9):1401-9. doi: [10.1038/bjc.2011.88](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.88). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
48. Zhang J, Zhang Hd, Chen L, Sun DW, Mao Cf, Chen W, et al. β -elemene reverses chemoresistance of breast cancer via regulating MDR-related microRNA expression. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 34(6):2027-37. doi: [10.1159/000366398](https://doi.org/10.1159/000366398). [[PubMed](#)].
49. Cho HY, Thomas S, Golden EB, Gaffney KJ, Hofman FM, Chen TC, et al. Enhanced killing of chemo-resistant breast cancer cells via controlled aggravation of ER stress. *Cancer Lett*. 2009; 282(1):87-97. doi: [10.1016/j.canlet.2009.03.007](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.007). [[PubMed](#)].
50. Kopp F, Oak PS, Wagner E, Roidl A. miR-200c sensitizes breast cancer cells to doxorubicin treatment by decreasing TrkB and Bmi1 expression. *PLoS One*. 2012; 7(11):e50469. doi: [10.1371/journal.pone.0050469](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050469). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
51. Hwang PA, Yan MD, Lin HT, Li KL, Lin YC. Toxicological Evaluation of Low Molecular Weight Fucoïdan in Vitro and in Vivo. *Mar Drugs*. 2016; 14(7). pii: E121. doi: [10.3390/md14070121](https://doi.org/10.3390/md14070121). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
52. Frings PW, Van Elssen CH, Wieten L, Matos C, Hupperets PS, Schouten HC, et al. Elimination of the chemotherapy resistant subpopulation of 4T1 mouse breast cancer by haploidentical NK cells cures the vast majority of mice. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130(3):773-81. doi: [10.1007/s10549-011-1355-z](https://doi.org/10.1007/s10549-011-1355-z). [[PubMed](#)].
53. Fedorov SN, Ermakova SP, Zvyagintseva TN, Stonik VA. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: some results and prospects. *Mar Drugs*. 2013; 11(12):4876-901. doi: [10.3390/md11124876](https://doi.org/10.3390/md11124876). [[PubMed](#)] [[PMC free article](#)].
54. Sinurat E, Marraskuranto E. Fucoïdan From Brown Seaweed And Its Bioactivity. *Squalen Bulletin of Marine and Fisheries Postharvest and Biotechnology*. 2012; 7(3):131-138. doi: [10.15578/squalen.v7i3.8](https://doi.org/10.15578/squalen.v7i3.8).