

BAB I

LATAR BELAKANG

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan salah satu penyakit yang ditandai dengan perumbuhan sel abnormal pada bagian kolon dan rektum. Penyakit kanker kolorektal merupakan penyakit dengan peringkat ketiga sebagai penyumbang kematian pasien terbanyak di dunia dengan 9,6 juta kematian dan meningkat menjadi 17 juta kematian pada tahun 2030 (Majid & Ariyanti, 2020). Perkembangan kanker kolorektal meningkat dengan sangat pesat khususnya di Indonesia. Berdasarkan data Globocan 2020, kasus baru kanker kolorektal berjumlah 34.189 kasus meningkat jika dibandingkan pada tahun 2018 dengan 30.017 kasus. Peningkatan kasus baru tersebut setara dengan 8,6% dari seluruh kasus penyakit kanker. (The Global Cancer Observatory, 2020). Prevalensi penyakit kanker kolorektal yang sangat tinggi disebabkan oleh banyak faktor.

Faktor genetik dan faktor gaya hidup menjadi 2 faktor utama penyebab terjadinya kanker kolorektal. Faktor gaya hidup yang tidak sehat menjadi salah satu faktor terbesar penyebab kanker kolorektal. Kebiasaan merokok, diet tidak sehat, serta konsumsi alkohol adalah gaya hidup yang memicu terjadinya kanker kolorektal (Majid & Ariyanti, 2020). Walaupun kedua faktor tersebut memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit kanker kolon, belum terdapat penelitian yang menjelaskan faktor yang memiliki peranan paling besar. Namun, faktor genetik dapat dijadikan acuan resiko penyakit kanker kolorektal pada tiap individu (Park *et al.*, 2015; Cho *et al.*, 2019).

Penatalaksanaan kanker kolorektal yang umum dilakukan kepada pasien adalah pembedahan dan kemoterapi (Sayuti & Nouva, 2019). Namun, penatalaksanaan tersebut menimbulkan banyak efek samping yang merugikan pasien. Efek samping tersebut diantaranya mual, muntah, dan rambut rontok. Tidak hanya itu, kemoterapi pada pasien kanker kolorektal tidak hanya berdampak pada sel kanker namun juga berdampak pada kematian sel normal. Sehingga

mengganggu kinerja jaringan dan organ (Aslam *et al.*, 2014; Miller *et al.*, 2019). Untuk itu, diperlukan inovasi terapi yang spesifik sehingga menghasilkan efikasi tinggi dengan efek samping rendah. Sehingga, diperlukan pengembangan obat baru dalam penatalaksanaan penyakit kanker kolorektal. Salah satu potensi yang berpotensi dimanfaatkan adalah keanekaragaman hayati Indonesia. Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman hayati (*biodiversity*) terbesar kedua setelah negara Brazil. Dari 30.000 jenis tanaman yang tumbuh di Indonesia sejumlah 7.000 tanaman diindikasikan memiliki khasiat sebagai obat dan 2.500 diantaranya merupakan tanaman obat (Setia & Tjitiaremi, 2016).

Salah satu tanaman yang berpotensi menjadi agen antikanker adalah tanaman dewandaru (*Eugenia Uniflora* L). Dilaporkan bahwa uji secara *in vivo* ekstrak dewandaru meningkatkan antioksidan endogen di dalam otak (de Brito *et al.*, 2022). Dalam penelitian lainnya yang dilakukan oleh Santoso *et al* (2020), diketahui bahwa tanaman dewandaru dapat digunakan untuk tujuan yang berbeda karena memiliki sejumlah besar senyawa bioaktif volatil dan nonvolatil dalam komposisinya. Literatur menunjukkan bahwa buah dan dewandaru, terutama buah merah dan ungu, memiliki senyawa antioksidan dalam komposisinya, seperti fenolat, flavonoid, dan karotenoid yang memiliki potensi efek menguntungkan bagi kesehatan yang menunjukkan nilai tinggi sebagai pangan fungsional

Tanaman dewandaru menunjukkan berbagai sifat biologis, seperti antibakteri, antijamur, antivirus, antiinflamasi, antioksidan, neuroprotektif dan efek hepatoprotektif. Namun, tidak ada studi klinis tentang efek dewandaru baik biologis maupun toksikologis. Selain itu, studi *in vivo* tentang dewandaru baru mulai. Dalam beberapa penelitian pada manusia telah melaporkan profil dan aktivitas biologis dewandaru, penyelidikan ilmiah tentang sifat fitokimia dan biologisnya harus dilakukan, termasuk profil nutrisi dan fitokimia di bagian botani yang berbeda (Abdelfattah *et al.*, 2021). Hasil yang diperoleh dalam studi *in vitro* dan *in vivo* pada model hewan yang berbeda dan dijelaskan dalam penelitian tersebut dapat mendorong penggunaan dewandaru dalam uji klinis, karena studi menunjukkan keamanannya untuk mamalia dan beragam efek yang menjanjikan. Pada dasarnya, hasil penelitian menghasilkan potensi menguntungkan dari tanaman dewandaru

terhadap beberapa komorbiditas manusia dan penggunaannya sebagai nutraceutical, suplemen atau fitoterapi harus dimasukkan ke dalam farmakope (Fidelis *et al.*, 2022).

Demikian pula, beberapa penelitian telah menunjukkan aktivitas antioksidan dari ekstrak *Eugenia uniflora*. Ekstrak daun memiliki kandungan flavonoid yang tinggi (42,46 mg/g) dan menunjukkan aktivitas radikal DPPH dengan IC_{50} 185.47 μ g/mL. Ekstrak juga mengurangi tingkat peroksidasi lipid (tingkat zat reaktif) dalam uji TBARS ketika diinduksi dengan Fe^{2+} (Souza *et al.*, 2020). Dalam studi lain, ekstrak hidroalkohol daun menyajikan IC_{50} 14,19 μ g/mL dalam uji DPPH dan 19,75 mg/mL berdasarkan uji dengan metode ABTS. Hasil yang diperoleh dengan tes *in vivo* TBARS dan tingkat produk protein oksidasi lanjutan (AOPP) menunjukkan bahwa pengobatan selama empat minggu dengan ekstrak ini mengurangi stres oksidatif dalam plasma tikus yang diobati dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang menandakan adanya aktivitas antioksidan dari ekstrak. (Fidelis *et al.*, 2022). Data tersebut semakin meyakini potensi tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) untuk dikembangkan sebagai kandidat baru obat kanker kolorektal.

Namun, dalam pengembangan tanaman herbal sebagai kandidat obat baru memerlukan waktu dan biaya yang besar. Sebagian besar pengembangan tanaman herbal sebagai kandidat obat baru sering menemui kegagalan karena tidak memenuhi aspek keamanan (Setia & Tjitiaremi, 2016). Untuk merancang pengembangan obat baru sebelum senyawa aktif di sintesis diperlukan metode yang dapat memperediksi sifat fisikokimia dari senyawa aktif serta memprediksi ikatannya dengan reseptor target (Siswandono, 2016).

Salah satu metode yang kini digunakan dalam pengembangan obat baru adalah metode komputasional atau yang lebih dikenal dengan metode *in silico*. Metode *in silico* menggunakan pendekatan komputasi dan eksperimental untuk mengeksplorasi indikasi klinis baru dari obat yang ada secara rasional dasar. Studi *in silico* meningkatkan efisiensi penemuan obat dan mengurangi waktu serta biaya penemuan (Rudrapal *et al.*, 2022; Saudale *et al.*, 2020). Dalam pengembangan obat kanker, metode *in silico* memiliki keunggulan yaitu murah dan

tidak memerlukan waktu lama untuk mendapatkan hasil pengujian. Salah satu metode *in silico* yang sering digunakan adalah metode *docking moleculer*. Metode *docking moleculer* merupakan metode yang dapat memprediksi interaksi antar dua molekul antara reseptor dengan ligan uji (Makatita *et al.*, 2020; Prieto-Martínez *et al.*, 2018). Metode *docking moleculer* pada ini melakukan pemodelan mekanisme kerja zat aktif dari tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) dengan menilai afinitas kekuatan ikatan antara ligan uji dan protein (reseptor) berdasarkan energi bebas Gibbs (G) dan nilai RMSD. Selain itu, metode *in silico* juga ditujukan untuk tujuan lain seperti pengukuran hubungan struktur dengan aktivitas melalui indikator ADME hingga data visualisasi (Adelina *et al.*, 2018; Mastura *et al.*, 2018).

Metode *in silico* merupakan metode yang tepat digunakan dalam tahap awal pengembangan obat baru untuk penyakit kolorektal dari senyawa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) dengan target reseptor spesifik berdasarkan jalur pensinyalan kanker kolorektal yang berperan sebagai supresor kanker. Tidak hanya itu, penelitian mengenai pengembangan pengembangan obat baru untuk penyakit kolorektal dari senyawa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) dengan target reseptor spesifik berdasarkan jalur pensinyalan kanker kolorektal belum pernah dilakukan. Sehingga, sangat penting untuk dilakukan penelitian terkait potensi aktivitas antikanker senyawa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) pada penyakit kanker kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka rumusan masalah yang diangkat pada penelitian ini adalah:

1. Apa saja protein yang dapat menjadi target molekuler dari kandungan senyawa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) yang berpotensi sebagai senyawa antikanker kolorektal ?
2. Apa saja senyawa dari tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) yang diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan protein target (reseptor) dan berpotensi sebagai senyawa antikanker kolorektal ?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan dilaksanakannya penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui protein yang dapat menjadi target molekuler dari kandungan senyawa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) yang berpotensi sebagai senyawa antikanker kolorektal.
2. Untuk mengetahui senyawa dari tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) yang diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan protein target (reseptor) dan berpotensi sebagai senyawa antikanker kolorektal

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis penelitian ini memberikan manfaat sebagai sumber informasi pengembangan obat baru dari senyawa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) yang menargetkan protein spesifik pada penyakit kanker kolorektal dengan metode komputasi *in silico*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis penelitian ini memberikan manfaat kepada masyarakat secara umum dan mahasiswa farmasi secara khusus terkait penyakit kanker kolorektal dan pemanfaatan bahan alam yaitu tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) sebagai tanaman herbal yang berpotensi sebagai obat penyakit kanker kolorektal.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.)

Tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) adalah pohon dengan mahkota lebat, berukuran antara 2 dan 9 m, bercabang, dengan bentuk bulat, dedaunan yang persisten dan sistem akar yang dalam. Ini ditemukan terutama di wilayah selatan dan tenggara dari Negara Brasil termasuk. Namun, tanaman dewandaru juga dibudidayakan di daerah subtropis Latin Amerika hingga Asia Tenggara termasuk Indonesia (Fidelis *et al.*, 2022).



Sumber: (Natureloveyou, 2022)

Gambar 2.1 Tanaman dewandaru *Eugenia Uniflora* L

Berikut klasifikasi dari tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L.):

- Kingdom : Plantae
 - Divisi : Spermatophyta
 - Sub Divisi : Angiospermae
 - Ordo : Myrtales
 - Famili : Myrtaceae
 - Genus : Eugenia
 - Spesies : *Eugenia uniflora* L
- (Underlin *et al.*, 2022)

Tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) diidentifikasi memiliki daun yang saling berlawanan, dengan sebuah pangkal pelepah daun (*petiole*) berukuran kurang lebih 2 mm. Daun baru tanaman dewandaru memiliki warna hijau kecoklatan, sedangkan daun dewasa berwarna hijau tua. Karena kompleksitas termasuk

variabilitas, biotipe, faktor lingkungan, dan wilayah di mana tanaman dewandaru tumbuh, sehingga karakteristik komponen fenolik daun dewandaru sulit untuk diketahui (de Melo Candeia *et al.*, 2022)

Tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) memiliki bunga yang tumbuh di pangkal cabang setelah tanaman dewandaru berumur kira-kira satu tahun. Bunga tanaman dewandaru terdiri dari 4 hingga 8 bunga hermaprodit yang memiliki aroma ringan dan menghasilkan sedikit atau tidak ada nektar. Bunga terdiri dari 4 kelopak bebas, berwarna putih krem. Kepala sari berwarna kekuning-kuningan memiliki serbuk sari dengan stilet putih (de Brito *et al.*, 2022)

Tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) dikenal juga dengan nama Brazilian ceri atau Suriname ceri. Hal itu dikarenakan buah tanaman dewandaru memiliki bentuk seperti beri. Buah tanaman dewandaru memiliki 8-10 lekukan di permukaan kulit buahnya. Buah tanaman dewandaru terdiri dari 77% bulir (*pulp*) buah dan 23% biji. Buah dewandaru memiliki rasa manis, asam yang unik dengan aroma yang kuat. Buah dewandaru biasa dimanfaatkan sebagai bahan baku dari jus buah, es krim, permen, minuman beralkohol dan jeli (Abdelfattah *et al.*, 2021). Buah tanaman dewandaru digolongkan berdasarkan tingkat kematangannya. Buah yang berwarna hijau digolongkan sebagai buah yang belum matang, buah yang berwarna oranye hingga kemerahan merupakan buah yang tingkat kematangannya berada di tengah dan buah yang berwarna kemerahan hingga ungu merupakan buah yang telah matang sempurna. Tingkat kematangan buah tidak hanya mengubah penampilan dari buah namun juga kandungan fitokimia dari buah (Fidelis *et al.*, 2022).

2.2 Senyawa Fitokimia Tanaman Dewandaru

Studi telah membuktikan bahwa tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) kaya akan senyawa fitokimia. Daun dewandaru mengandung konstituen seperti antrakuinon, steroid, triterpen, flavonoid, heterosida saponin, dan tanin. Selain itu, buah dewandaru juga menyajikan jumlah yang signifikan senyawa bioaktif, seperti katekin, flavonol, *proanthocyanidins*, dan karotenoid. Daging buahnya rendah kalori dan mengandung kalsium, fosfor, zat besi, dan vitamin B1, B2, dan C. Di

antara berbagai jenis tanaman dewandaru, varietas merah kaya akan senyawa karotenoid, seperti beta-karoten dan likopen serta dalam flavonol *myricetin*, kaempferol dan *quercetin*. Dalam jumlah yang lebih kecil, senyawa bioaktif ini juga ditemukan di buah dewandaru yang berwarna kuning. Umumnya, jumlah karotenoid yang lebih tinggi dan senyawa fenolik memberikan varietas ungu yang terbaik potensi antioksidan (Souza *et al.*, 2020)

Daun tanaman dewandaru mengandung alkaloid, triterpen, tanin, flavonoid, dan antrakuinon. Selanjutnya, tinggi konsentrasi senyawa organik yang mudah menguap *germacrene B* (9,60%), *c-elemen* (7,97%), *b-elemen* (9,26%), *germacrene D* (6,46%), *c-muurolene* (5,2%) dan *b-caryophyllene* (5,17%) ditemukan pada daun dewandaru. Daun dewandaru menunjukkan adanya senyawa yang dominan yaitu *curzerene* pada 85,1% (Novack *et al.*, 2012)

Kelas senyawa lain juga ada tetapi dalam jumlah yang lebih sedikit (kurang dari 20% di daun), seperti monoterpen hidrokarbon, monoterpen teroksigenasi dan seskuiterpen teroksigenasi. Kehadiran dari flavonoid dan senyawa fenolik telah dilaporkan dalam Ekstrak etanol daun dewandaru (Rattmann *et al.*, 2012)

Buah dewandaru digolongkan berdasarkan warnanya yaitu ungu, merah dan kuning. Dewandaru ungu adalah varietas yang paling langka tetapi memiliki jumlah yang lebih tinggi total fenolik dan karena itu sifat antioksidannya lebih tinggi dibandingkan jenis dewandaru lainnya. Buah tanaman dewandaru yang berwarna ungu memiliki kandungan fenol sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan tipe merah (Oliveira & Jose, 2013)

Karakterisasi profil antosianin dalam ekstrak etanol buah dewandaru varietas ungu mengungkapkan adanya lima antosianin diantaranya, delphinidin 3-O-glukosida ($99,65 \pm 1,77$ mg/100 g buah terliofilisasi), sianidin 3-O-glukosida ($512,01 \pm 11,18$ mg/100 gram 1 buah terliofilisasi), pelargonidin 3-O-glukosida ($2,16 \pm 0,13$ mg/100 g buah terliofilisasi), sianidin 3-O-pentosida ($0,83 \pm 0,07$) dan turunan sianidin ($5,16 \pm 1,23$ mg/100 g buah terliofilisasi) (Rodrigues *et al.*, 2013)

Analisis kromatografi ekstrak etanolik buah merah dilakukan pada HPLC-DAD (panjang gelombang pada 280 nm dan 360 nm) menunjukkan adanya asam

galat dan turunannya, *quercetin* dan turunannya, *quercetin-3-b-Dglucoside*, *quercetin-3-rhammoside*, turunan kaempferol, *cyandin-3-glucoside*, turunan *cyandin* dan turunan *malvidi* (Figueiredo *et al.*, 2019)

Beberapa data dalam literatur memberikan informasi tentang komponen hadir dalam buah dewandaru varietas kuning. Komposisi fitokimia ekstrak metanol buah kuning dewandaru, yang termasuk keberadaan *quercetin*, *myricetin* dan turunannya seperti *quercetin-3-glucoside* (Fidelis *et al.*, 2022). Selain itu, kandungan flavonoid sehubungan dengan tahapan perkembangannya tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dengan *myricetin* menjadi senyawa mayoritas dengan persentase sebesar 48% dari total flavonoid diikuti oleh *quercetin* dengan persentase hingga 39% total dibandingkan dengan flavonoid lainnya (M.N. Samy *et al.*, 2014)

2.3 Aktivitas Antikanker Senyawa Tanaman Dewandaru

Aktivitas antikanker didasarkan pada potensi sitotoksik. Ekstrak dewandaru tidak menyebabkan toksisitas yang signifikan, terutama ketika organisme atau sel sehat. Namun, sel kanker tumbuh dengan cara yang berbeda dengan karakteristik membran dan metabolisme, berkembang biak di bawah stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan. Kemudian, mungkin saja mengubah status redoks dapat memicu kematian sel apoptosis pada sel karsinogenik. Karena itu, beberapa hasil yang menjanjikan telah dijelaskan di bidang ini (Fidelis *et al.*, 2022)

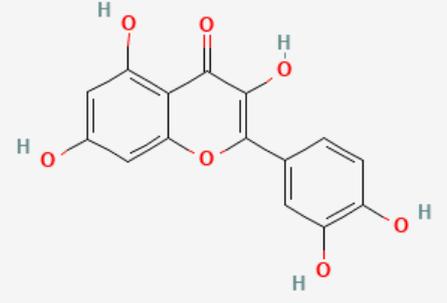
Penelitian yang dilakukan oleh Núñez *et al* (2018) menunjukkan bahwa daun ekstrak air daun dewandaru menunjukkan hasil positif pada sel kanker yang berasal dari karsinoma serviks invasif, SiHa (HPV 16-positif). Data menunjukkan bahwa semua konsentrasi ekstrak *Eugenia uniflora* L (0,5–20 mg/ml) secara signifikan menghambat kelangsungan hidup garis sel SiHa dalam 24 jam dan 48 jam, dan efek ini diperpanjang pada dosis tertinggi 10 mg/ml dalam 72 jam setelah pengujian. Selain itu, migrasi sel tumor berkurang secara signifikan setelah 24 jam pengobatan sebesar 63,4% dan dalam 48 jam sebesar 24,5%, dan kapasitas adhesi sel tumor adhesi menurun bergantung pada dosis (*dose dependent*) (5, 10, dan 20 mg/ml).

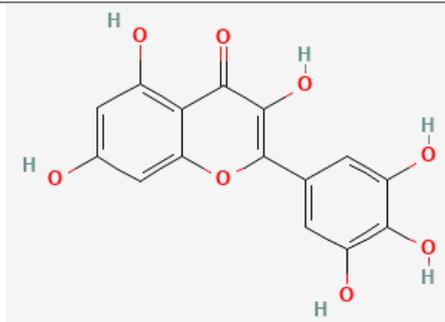
Penelitian lainnya yang mengungkapkan hasil yang menjanjikan dari penggunaan tanaman dewandaru terhadap karsinogenik aktivitas diteliti oleh

Ismiyati *et al* (2012) pada kanker payudara Garis sel T47D diperlakukan dengan ekstrak yang diperoleh dari daun dewandaru. Hasilnya menunjukkan efek antiproliferatif pada dosis 50 mg/ml pada 48 jam dan 72 jam setelah inkubasi. Pada 75mg/ml, ekstrak menurunkan proliferasi sel selama keseluruhan masa inkubasi (24 jam, 48 jam dan 72 jam). Selain itu, sitotoksik efek juga diamati, yang berpotensi memicu terjadinya penghambatan (inhibisi) proliferasi sel T47D dan menginduksi apoptosis.

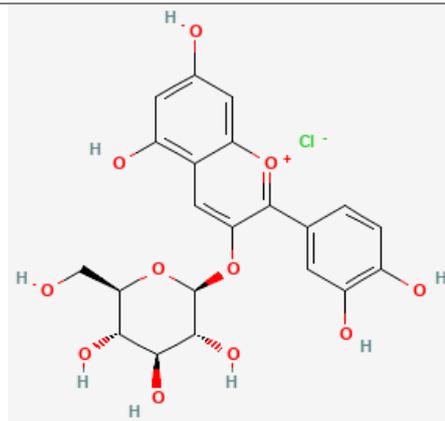
Garis sel kanker HCT-116 (colon), AGP-01 (maglinan asites lambung asites dan SKMEL-19 (melanoma) diobati dengan minyak daun dewandaru yang berbeda dalam sebuah studi oleh Figueiredo *et al* (2019). Kandungan dalam minyak tersebut termasuk dalam kelas seskuiterpen teroksigenasi (20,8-69,0%) dan seskuiterpen hidrokarbon (18,0–53,9%). Penelitian tersebut menunjukkan senyawa *curzerene*, *selin-1,3,7(11)-trien-8-one* dan *selin-1,3,7(11)-trien-8-one epoxide* ditemukan dalam ekstrak minyak dan semua sebagai agen anti-kanker potensial untuk kanker paru, kolon, lambung dan melanoma. Aktivitas sitotoksik adalah ditunjukkan oleh dua jenis minyak terhadap semua sel *line* HCT-116. Selain itu, *curzerene* menunjukkan potensi yang paling signifikan aktivitas melawan sel melanoma (SKMEL-19) dan menginduksi terjadinya apoptosis pada dosis 5,0 dan 10,0 μ M. Struktur 2D senyawa tanaman dewandaru yang memiliki potensi antikanker dinyatakan dalam tabel berikut:

Tabel 2.1 Senyawa Tanaman Dewandaru *Eugenia Uniflora* L dengan Potensi Aktivitas Antikanker Kolorektal

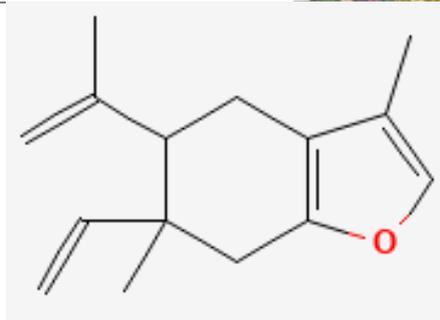
Struktur Senyawa	Nama Senyawa	Sumber
	<i>Quercetin</i>	PubChem

*Myricetin*

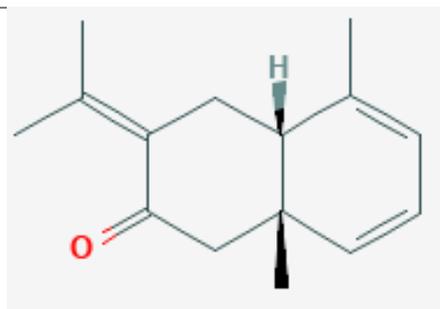
PubChem

*Cyanidin 3-O-glucoside*

PubChem

*Cirzerene*

PubChem

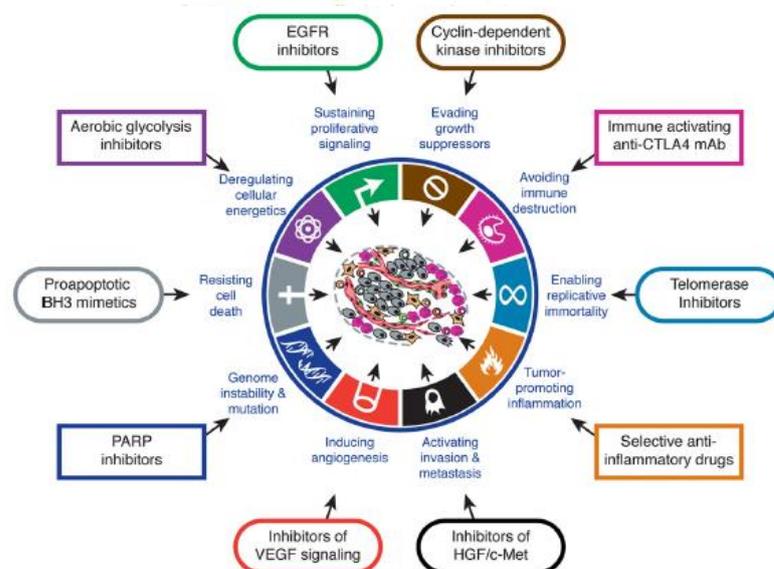
*Selina-1,3,7(11)-trien-8-one*

PubChem

2.4 Kanker dan Target Terapi Molekuler

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan beberapa sel tubuh tumbuh tak terkendali dan menyebar ke bagian lain dari tubuh. Kanker dapat dimulai hampir di mana saja di tubuh manusia, yang terdiri dari triliunan sel. Tumor kanker menyebar atau menyerang, jaringan di dekatnya dan dapat melakukan perjalanan ke tempat yang jauh di dalam tubuh untuk membentuk tumor baru (proses yang disebut metastasis). Tumor kanker juga bisa disebut tumor ganas. Banyak kanker membentuk tumor padat, tetapi kanker darah, seperti leukemia, umumnya tidak (NCI, 2021)

Menurut Hanahan (2022) dan Hanahan & Weinberg (2011) penyakit kanker memiliki 10 karakteristik yang dapat dijadikan target terapi yang efektif dan aman dalam pengembangan obat baru. 10 karakteristik tersebut diantaranya: 1. Kemampuan dalam mempertahankan sinyal proliferasi, 2. Menghindari sinyal penghambat pertumbuhan sel, 3. Menghindari kerusakan akibat sistem imun, 4. Memiliki sifat replikasi sel yang tidak terbatas, 5. Pertumbuhan tumor yang diakibatkan oleh inflamasi, 6. Mengaktivasi invasi dan metastasis, 7. Menginduksi angiogenesis, 8. Instabilitas genom dan mutase, 9. Penolakan terhadap sinyal kematian sel (apoptosis), 10. Disregulasi energi (metabolisme) sel.

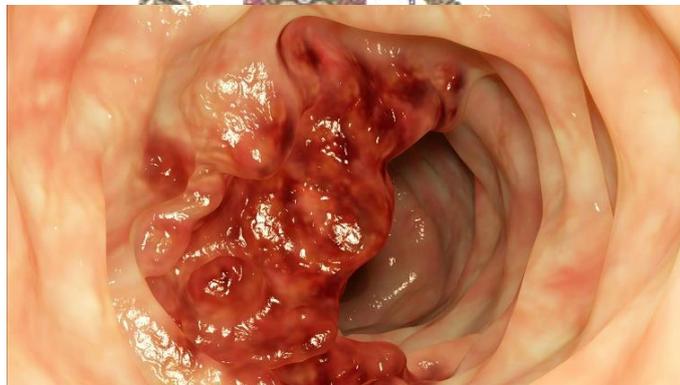


Sumber: (Hanahan, 2022; Hanahan & Weinberg, 2011)

Gambar 2.2 Karakteristik Penyakit Kanker

Pengenalan terhadap karakteristik kanker menjadi sangat penting dalam penatalaksanaan penyakit kanker sehingga dapat menghasilkan *outcome* klinis yang baik. Berdasarkan karakteristik kanker tersebut telah diketahui target molekuler yang dapat dijadikan target dalam pengembangan obat baru penyakit kanker. Target molekuler tersebut diantaranya: 1. Sebagai inhibitor EGFR, 2. Sebagai inhibitor *cyclin dependent kinase*, 3. Sebagai pengaktivasi anti imun CTLA4 mAb, 4. Sebagai inhibitor telomerase, 5. Sebagai obat anti-inflamasi selektif, 6. Sebagai inhibitor HGF/c-Met, 7. Sebagai inhibitor dari pensinyalan VEGF, 8. Sebagai inhibitor PARP, 9. Sebagai mimetik proapoptosis BH3, 10. Sebagai inhibitor glikolisis aerobik.

2.5 Kanker Kolorektal



Sumber: (MedPage, 2021)

Gambar 2.3 Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal (CRC), yang terdiri dari kanker usus besar dan/atau rektum. Kanker kolorektal (CRC) adalah yang ketiga paling sering jenis kanker yang terdeteksi, dan penyebab paling umum kedua kematian terkait kanker secara global (Piawah & Venook, 2019). Namun, mengingat peningkatan yang signifikan dalam jumlah kasus yang teridentifikasi di populasi yang lebih tua, diperkirakan kejadian global CRC akan lebih dari dua kali lipat pada tahun 2035, dengan peningkatan paling signifikan terjadi di negara-negara kurang berkembang (Hossain *et al.*, 2022).

Kanker kolorektal (CRC) adalah kelainan yang terjadi secara eksklusif di usus besar atau rektum dan disebabkan karena proliferasi sel epitel kelenjar yang

menyimpang dari usus besar. Terdapat tiga jenis CRC diantaranya: sporadik, herediter, dan terkait kolitis. Jumlah kasus CRC adalah meningkat secara global dari hari ke hari. Baik faktor lingkungan dan genetik menentukan risiko mengembangkan kanker kolorektal. Selain itu, risiko mengembangkan CRC pada pasien dengan penyakit penyerta seperti kronis kolitis ulserativa dan penyakit crohn meningkat seiring bertambahnya usia. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa faktor risiko CRC termasuk diet dan gaya hidup, riwayat keluarga, dan peradangan kronis pada colon (Hossain *et al.*, 2022). Sehingga penting untuk mengetahui perkembangan kanker kolorektal pada fase awal perkembangannya.

Perkembangan kanker kolorektal diawali dengan prekursor berupa lesi jinak (*benign*) yang disebut adenoma. Dalam perkembangannya, adenoma membutuhkan waktu lebih dari 10 tahun untuk berkembang menjadi kanker kolorektal (*carcinoma*). Sebagian besar CRC menampilkan multiplikasi, penghapusan atau translokasi seluruh kromosom lengan kromosom yang disebut ketidakstabilan kromosom (CIN) Perubahan ini dapat mengakibatkan overekspresi onkogen, underekspresi gen penekan tumor atau perubahan ekspresi microRNA atau RNA *non-coding* lainnya yang dapat berkontribusi pada perkembangan tumor. Bentuk umum lain dari ketidakstabilan genomik adalah ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), yang terjadi pada 10–15% CRC. Penyebab MSI adalah kegagalan dalam perbaikan ketidakcocokan DNA yang menyebabkan akumulasi mutasi. Mutasi ini terjadi dalam rangkaian pengulangan nukleotida, yang disebut mikrosatelit, di mana penyisipan atau penghapusan kecil dapat menyebabkan mutasi pergeseran bingkai yang memengaruhi gen yang terlibat dalam perbaikan DNA, regulasi siklus sel, proliferasi sel, dan apoptosis (Wit *et al.*, 2013; Hossain *et al.*, 2022)

Sejalan dengan teori tersebut, menurut Hosasain *et al*, 2022 perkembangan kanker kolorektal membutuhkan waktu yang lama. Secara umum kanker kolorektal membutuhkan waktu 10 sampai 15 tahun untuk membentuk tumor maglinan. Kanker kolorektal terbentuk ketika terjadi perubahan secara genetik atau epigenetik yang menyebabkan terjadinya hiperproliferasi. Hiperproliferasi tersebut menjadi awal terbentuknya adenoma jinak yang dapat berkembang menjadi kanker dan bermetastasis dengan beberapa *pathway* diantaranya ketidakstabilan mikrosatelit

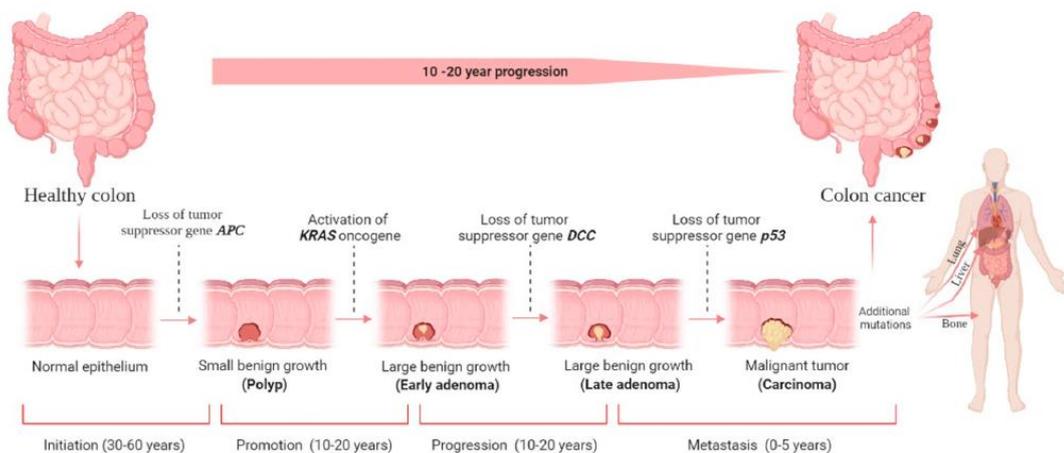
(MSI), ketidakstabilan kromosom (CIN), dan *serrated neoplasia*. *Adenocarcinoma* menjadi invasif maka akan menyebar ke seluruh tubuh melalui darah dan arteri limfatik (Hossain *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Aneta L. Zygulska dan Pierzchalski (2022) Kolonoskopi telah ditetapkan sebagai *first line* dalam skrining kanker kolorektal dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Dewasa ini, perkembangan ilmu pengetahuan membawa perkembangan pada deteksi kanker kolorektal. Perkembangan yang lebih lanjut pada teknik molekuler didasari pada protein, DNA (deteksi mutasi dan penanda metilasi), RNA (terutama microRNA), senyawa organik yang mudah menguap, perubahan dan pergeseran mikrobioma usus komposisi adalah kategori biomarker kolorektal yang telah dieksplorasi. Selain itu mukus kolorektal, urin, saliva, dan pernafasan dapat menjadi opsi diagnosis/biomarker.

Penelitian yang dilakukan oleh Hossain *et al* (2022) juga mengungkapkan bahwa Hiperproliferasi menyebabkan polip atau adenoma (jinak) bentuk (tahap 0). Sepuluh persen polip adenomatosa dapat menjadi ganas, membentuk adenokarsinoma yang menyerang muskularis propria (stadium I). Tumor tumbuh dalam volume dan selanjutnya menginvasi jaringan di serosa (stadium II) dan peritoneum viseral (stadium III). Kemudian, ada kemungkinan mengembangkan metastasis limfatik atau pembuluh darah (stadium IV).

Secara umum, pencegahan dalam perkembangan kanker kolorektal dilakukan dengan pengangkatan (*surgery*) pada kolorektal adenoma (Hossain *et al.*, 2022). Penatalaksanaan kanker kolorektal lebih lanjut harus dilakukan berdasarkan stage kanker pasien. Pasien dengan penyakit stadium I dan II (tidak ada kelenjar getah bening keterlibatan simpul) hanya menerima operasi dan tidak direkomendasikan untuk kemoterapi ajuvan sedangkan pasien stadium III (kelenjar getah bening metastasis) biasanya direkomendasikan untuk menjalani adjuvant kemoterapi. Namun, masih 20-30% pasien stadium II akan mengalami kekambuhan penyakit, sementara di sisi lain hanya sekitar 15% dari pasien stadium III yang mendapat manfaat dari kemoterapi ajuvan. Pada pasien yang penyakitnya telah menyebar ke organ yang jauh, baik sudah pada saat diagnosis (stadium IV) atau selama

perjalanan lebih lanjut penyakit setelah pengobatan awal untuk tahap I, II atau III CRC, terapi obat adalah komponen utama pengobatan (Wit *et al.*, 2013)



Sumber: (Hossain *et al.*, 2022; Wit *et al.*, 2013)

Gambar 2.4 Perkembangan Penyakit Kanker Kolorektal

Pilihan pengobatan kanker saat ini termasuk intervensi bedah, kemoterapi, dan terapi radiasi atau kombinasi dari pilihan ini. Kemoterapi konvensional bekerja terutama dengan mengganggu sintesis DNA dan mitosis, yang menyebabkan kematian sel kanker yang tumbuh dan membelah dengan cepat. Agen tidak selektif dan juga dapat merusak jaringan normal yang sehat, menyebabkan efek samping parah yang tidak diinginkan dan tidak diinginkan, misalnya, kehilangan nafsu makan dan mual. Faktanya, efek samping yang parah yang disebabkan oleh obat kemoterapi pada jaringan dan organ yang sehat adalah alasan utama di balik tingginya angka kematian pasien kanker. Selain itu, karena bio-aksesibilitas obat ini ke jaringan tumor relatif buruk, dosis yang lebih tinggi diperlukan, yang menyebabkan peningkatan toksisitas pada sel normal dan peningkatan insiden resistensi obat ganda (Senapati *et al.*, 2018). Berikut merupakan agen terapi kanker kolorektal yang telah disetujui Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat, FDA

Tabel 2.2 Terapi Konvensional Kanker Kolorektal dan Target Reseptor

Agen Terapi	Reseptor	Fungsi
SF-1126	PI3K, mTOR	PI3K pathway inhibitor
Alpesib	PI3K α	PI3K α inhibitor
Perifosine	AKT	AKT inhibitor
BC2059	β -catenin	β -catenin inhibitor
Sulindac	Dishevelled	Blocks PDZ domain dari Dishevelled
PNU-74654	Wnt/ β -catenin	Wnt- β -catenin inhibitor
Pembrolizumab	Block PD-1	Memprogram kematian sel protein 1
Nivolumab	Block PD-1	Memprogram kematian sel protein 1
Ipilimumab	Block PD-1	Memprogram kematian sel protein 1

Sumber: (Ahmad et al., 2021; Hossain et al., 2022)

2.6 Target Molekuler Penyakit Kanker Kolorektal

Secara umum, operasi dan kemoterapi merupakan terapi utama dalam penatalaksanaan penyakit kanker kolorektal. Namun, penatalaksanaan tersebut memiliki beberapa kelemahan yang tidak dapat diubah, seperti toksisitas sistemik, tingkat respon klinik yang tidak memuaskan, resistensi obat, dan rendahnya selektivitas obat. Akibatnya, pengembangan obat kanker kolorektal dilakukan dengan sumber daya yang besar untuk mengembangkan cara-cara inovatif menyempurnakan atau bahkan mengganti kemoterapi kanker kolorektal standar (Hossain et al., 2022)

Terapi yang ditargetkan adalah strategi novel revolusioner yang terbukti sangat meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada orang dengan penyakit kanker kolorektal. Berdasarkan karakteristik penyakit kanker tersebut, terdapat beberapa jalur pensinyalan (*pathway*) yang dapat dijadikan target pengujian *in silico* pada penyakit kanker kolorektal. Target pengujian tertera pada tabel berikut (Hossain et al., 2022):

Tabel 2.3 Target Molekuler Penyakit Kanker

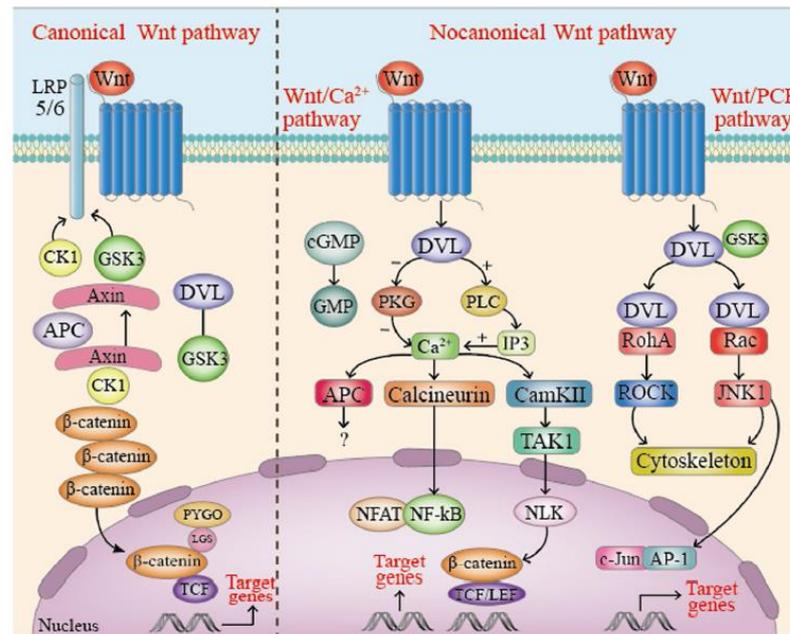
Pathway	Kode PDB	Reseptor Target	Tipe	Ligan
<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin</i>	4FA6	PI3K	Reseptor Inti	OTA (Inhibitor)
	4JT6	mTOR	Reseptor Inti	X6K (Inhibitor)

<i>Epidermal growth factor receptor/Mitogen-Activated Protein Kinase</i>	3WS2 5V9O	EGFR Kras	Reseptor Inti Reseptor Inti	W2R (Inhibitor) 91G (Inhibitor)
<i>Wnt/β-Catenin Signaling Pathway</i>	6ZC7	DVL	Reseptor Inti	V31 (Inhibitor)
<i>Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription</i>	4IVD	JAK1	Reseptor Inti	15T (Inhibitor)
<i>Hedgehog Signaling Pathway</i>	4JKV	SMO	Reseptor Inti	1KS (Inhibitor)

Sumber: (Ahmad et al., 2021; Silva et al., 2021)

2.7 Jalur Pensinyalan *Wnt/ β -Catenin*

Jalur pensinyalan *Wnt/ β -catenin* memiliki peranan penting dalam berbagai macam proses biologis dalam tubuh, seperti pembetukan embrionik, regulasi siklus sel, inflamasi, dan kanker. Jalur pensinyalan *Wnt* telah teridentifikasi kesesuaiannya sebagai *biomarker* yang potensial sebagai target pengobatan kanker. Jalur pensinyalan *Wnt* dibedakan menjadi 2 jalur yaitu *canonical* dan *non-canonical*. Jalur *canonical* berperan dalam ketahanan sel, proliferasi, diferensiasi, dan migrasi. Sementara, *non-canonical* berperan dalam polaritas sel dan migrasi. Aktivasi jalur pensinyalan *Wnt* bergantung pada keberadaan faktor transkripsi β -Catenin (Wang et al., 2021; Zhao et al., 2022).



Sumber: (Zhao et al., 2022).

Gambar 2.5 Jalur Pensinyalan Wnt/ β -catenin

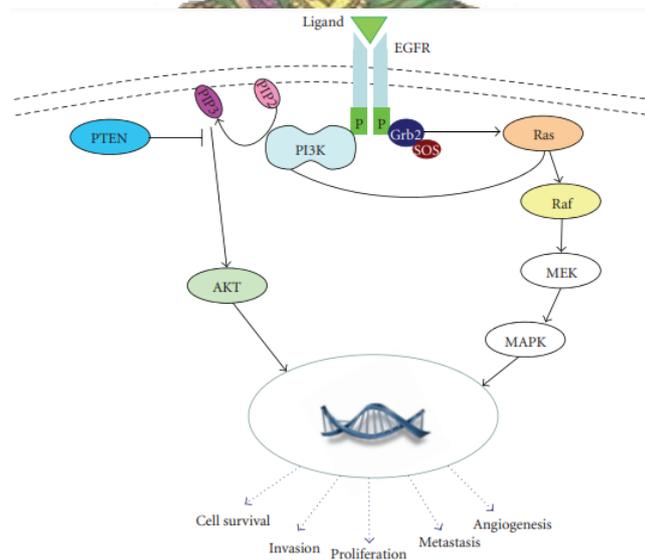
Jalur pensinyalan Wnt adalah salah jalur pensinyalan kunci yang bertanggung jawab atas karsinogenesis pada kanker kolorektal. Pada kondisi yang tidak terstimulasi, pada kondisi tidak terstimulasi, kadar beta-catenin di sitosol relatif rendah karena kompleks degradasi yang terdiri dari *adenomatous polyposis coli* (APC), *glycogen synthase kinase-3 β* (GSK-3 β), Axin, *casein kinase 1* (CK1). Degradasi betacatenin dimulai dengan fosforilasi melalui GSK-3 β dan CK1, diikuti oleh *β -transducin repeat-containing protein* (β -TrCP) E3 ligase mediated ubiquitination. Jalur *non-canonical* mencakup beberapa kaskade, seperti pensinyalan polaritas sel Wnt/planar, pensinyalan Wnt-cGMP/Ca²⁺, dan pensinyalan Wnt-RAP1 (Ji et al., 2021; Sharma & Pruitt, 2020).

Kondisi yang berbeda jika terjadi stimulasi pada jalur pensinyalan Wnt. Wnt bertindak sebagai ekstraseluler stimulator pada reseptor Frizzled. Sehingga, menyebabkan kompleks degradasi mengalami translokasi dan berikatan dengan reseptor Frizzled dan LRP. Ikatan tersebut mengaktifasi *Dishevelled* (Dvl), sehingga mencegah degradasi β -catenin dari proteosom dan meningkatkan konsentrasinya di dalam sitosol. Konsentrasi β -catenin yang meningkat akan

bertranslokasi ke dalam mitokondria dan berikatan dengan TCF. Ikatan tersebut menyebabkan transkripsi dari target gen Wnt sehingga meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi dari sel (Ji *et al.*, 2021; Sharma & Pruitt, 2020)

Jalur *canonical* Wnt (pensinyalan Wnt/ β -catenin) sangat penting untuk homeostasis normal sel induk usus, dan aktivasi atau mutasi yang menyebabkan pembentukan sekitar 90% dari kanker usus melalui hilangnya APC. Hilangnya APC berdampak pada meningkatnya fungsi β -Catenin. Salah satu faktor penting dalam penghambatan jalur pensinyalan Wnt/ β -Catenin adalah *dishevelled* (DVL). Protein *Dishevelled* (Dvl) adalah pengatur penting jalur pensinyalan Wnt, berinteraksi melalui domain PDZ mereka dengan reseptor Wnt *Frizzled*. Menginhibisi interaksi *Dvl PDZ-Frizzled* merupakan pendekatan potensial untuk pengembangan pengobatan kanker kolorektal (Ahmad *et al.*, 2021; Ji *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2022)

2.8 Jalur Pensinyalan *Epidermal Growth Factor Receptor/Mitogen-Activated Protein Kinase* (EGFR/MAPK)



Sumber: (Krasinskas, 2011)

Gambar 2.6 Jalur Pensinyalan EGFR/MAPK

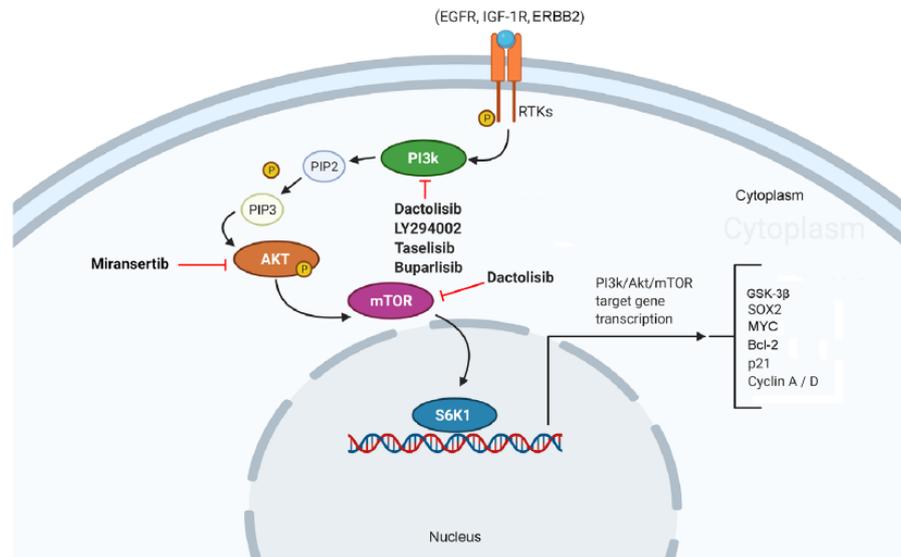
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) adalah reseptor yang digolongkan dalam ErbB (*erythroblastosis oncogene B*)/HER (*human epidermal growth factor receptor*) yang terdiri dari 4 reseptor ErbB1 (EGFR/HER1), ErbB2

(Neu/HER2), ErbB3 (HER3), and ErbB4 (HER4). Overekspresi EGFR telah diobservasi menjadi penyebab kanker kolorektal (24-77%). Aktivasi EGFR memicu berbagai pensinyalan hilir jalur yang memediasi proliferasi atau metabolisme sel, memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan kanker (Ahmad *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2020).

Jalur MAPK terlibat dalam berbagai proses seluler seperti pertumbuhan, proliferasi dan kelangsungan hidup sel. Regulasi jalur menghasilkan stimulasi pertumbuhan, kelangsungan hidup, angiogenesis dan metastasis sel neoplastik. Mutasi gen K-Ras telah dilaporkan pada kanker awal tahap di hampir 40% kasus kanker kolorektal. Regulasi tidak normal, amplifikasi, peningkatan jumlah salinan, dan ekspresi berlebih EGFR mengakibatkan terjadinya aktivasi MAPK yang berpotensi sebagai target terapi dari kanker kolorektal (Ahmad *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2020).

Jalur pensinyalan EGFR/MAPK diaktivasi oleh ligand epiregulin, betacellulin, EGF, atau TGF-alfa terhadap reseptor EGFR. Aktifnya reseptor EGFR menyebabkan aktivasi protein Ras berikatan dengan dengan Sos dan Grb2. Protein Ras yang aktif menyebabkan aktifnya Raf, MEK1/2, ERK1/2. Aktivasi protein tersebut menyebabkan c-Myc, Ets, c-Jun, c-Fos yang terletak di dalam nukleus sel teraktivasi yang menyebabkan terjadinya proliferasi, survival sel, dan metastasis. Jalur pensinyalan EGFR/MAPK dapat terjadi secara berulang secara simultan dikarenakan aktivasi c-Myc, Ets, c-Jun, c-Fos menghasilkan ligand yang dapat mengaktivasi reseptor EGFR. Inhibisi pada reseptor EGFR dan KRAS memiliki potensi dalam pengembangan obat kanker kolorektal (Ahmad *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2020).

2.9 Jalur Pensinyalan *Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin (PI3K/Akt/mTOR)*



Sumber: (Silva et al., 2021)

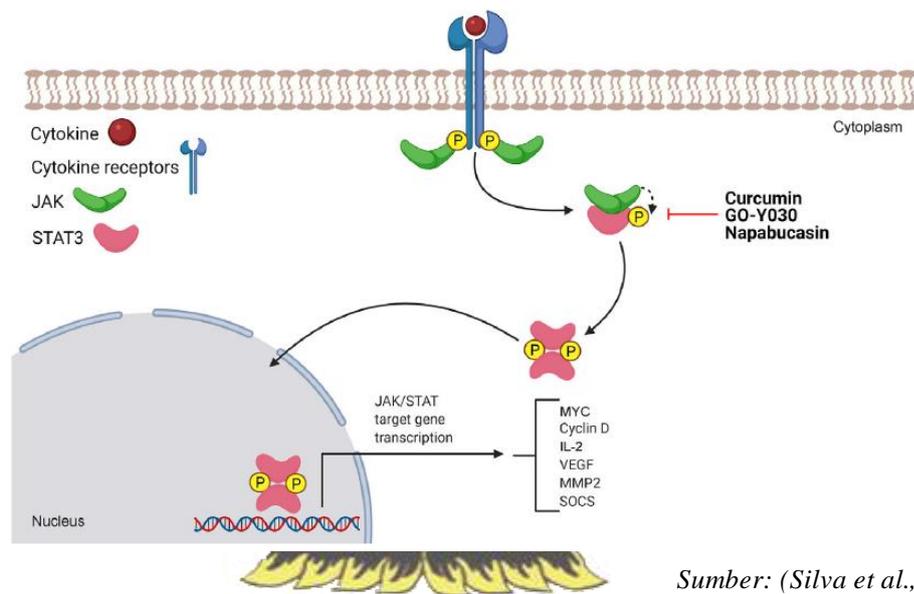
Gambar 2.7 Jalur Pensinyalan PI3K/Akt/mTOR

Jalur pensinyalan PI3K/Akt/mTOR memainkan peran kunci dalam siklus sel, metabolisme, survival, dan proliferasi dan dianggap sebagai pengatur utama kanker. Konversi *phosphatidylinositol (3,4,5)-trisfat* (PIP3) dari (PIP2) ke dalam membran dimulai setelah aktivasi protein reseptor faktor pertumbuhan tirosin kinase (RTK), menyediakan situs untuk memberi sinyal protein, seperti Akt. Dalam aktivasi akhir Akt, kompleks mTORC2 memfosforilasi Akt di Ser473. Akt mengaktifkan kompleks mTOR 1 (mTORC1), meningkatkan sintesis protein target (Ahmad et al., 2021; Silva et al., 2021).

Ekspresi mTOR juga terkait dengan prognosis buruk pada pasien dengan stadium II kanker kolorektal. Ekspresi abnormal dari PI3K menyumbang 30% dari terjadinya penyakit kanker. Secara keseluruhan, berfungsi sebagai faktor onkogenik dalam pertumbuhan dan perkembangan dari kanker kolorektal. Ekspresi berlebihan dari AKT terfosforilasi telah terkait dengan pembelahan sel dan penekanan apoptosis pada 70% pasien dengan kanker kolorektal, bersama dengan ekspresi abnormal dari PTEN. Akt juga menargetkan mTOR protein hilir yang memiliki

telah terbukti mendukung angiogenesis dan pertumbuhan sel kanker. Penelitian dalam penggunaan aspirin (inhibitor mTOR) telah menunjukkan bahwa hasil dapat menghambat perkembangan kanker kolorektal (Ahmad *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

2.10 Jalur Pensinyalan *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Of Transcription (JAK/STAT)*



Sumber: (Silva *et al.*, 2021)

Gambar 2.8 Jalur Pensinyalan JAK/STAT

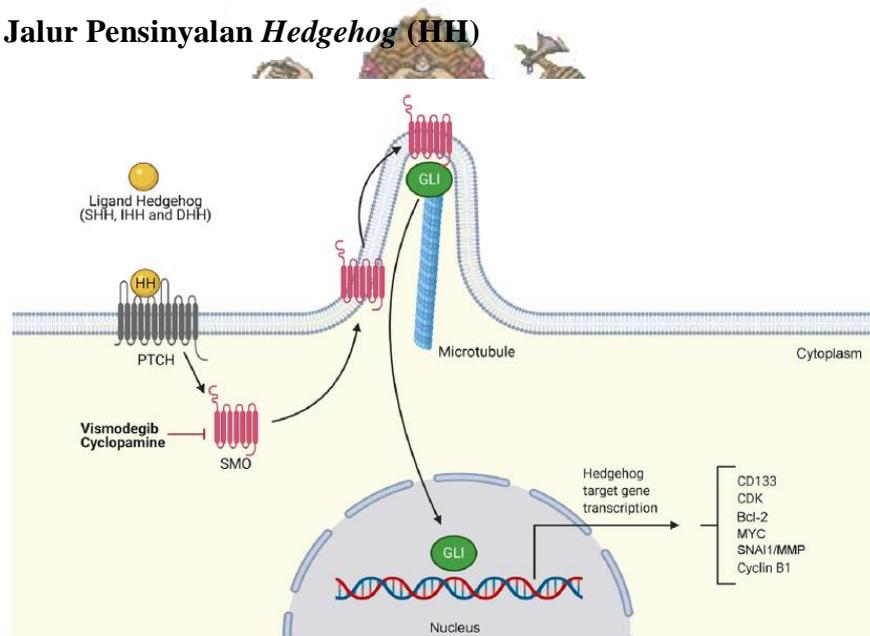
Pensinyalan JAK/STAT adalah jalur pensinyalan mendasar untuk perkembangan berbagai jenis kanker dan terlibat langsung dalam survival, proliferasi, dan metastasis dan secara tidak langsung terlibat dalam modulasi pengawasan imun. Aktivasi pensinyalan sel ini terjadi ketika protein JAK diaktifkan oleh reseptor sitokin. Selanjutnya, JAK mengkatalisis fosforilasi tirosin reseptor, memungkinkan pelepasan STAT protein. Setelah fosforilasi STAT, bentuk dimernya ditranslokasikan ke inti sel untuk mengikat DNA, menyebabkan transkripsi gen target (Ahmad *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

Dimer ini mengalami translokasi ke nukleus, mengidentifikasi dan mengikat gamma elemen sekuens teraktivasi (GAS), menyebabkan pro-inflamasi ekspresi gen dan transkripsi dan memainkan peran dalam patogenesis penyakit radang usus (IBD). Obat yang dikembangkan untuk menghambat fungsi pengikatan protein

JAK dan mencegah fosforilasi mereka, secara efektif memblokir jalan. Protein JAK juga dapat memberi sinyal protein PI3K (Akt jalur) dan protein Ras (jalur MAPK) (Ahmad *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

Aktivasi pensinyalan JAK/STAT dalam sel kanker dapat terjadi oleh beberapa mekanisme, yang paling terkenal adalah mutasi pada STAT3 atau glikoprotein 130 (GP130, juga dikenal sebagai IL6-beta), yang menyebabkan aktivasi independen ligan STAT3 pada kanker kolorektal, dan peningkatan ekspresi sitokin seperti IL-6. Dalam CSC, jalur ini menginduksi peningkatan kapasitas tumorigenik, metastasis, dan kemoresistensi pada kanker melalui peningkatan *Epithelial–mesenchymal transition* (EM) (Ahmad *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

2.11 Jalur Pensinyalan *Hedgehog* (HH)



Sumber: (Silva *et al.*, 2021)

Gambar 2.8 Jalur Pensinyalan HH

Jalur pensinyalan Hedgehog (HH) berkaitan dengan perkembangan embrionik, pembaruan sel, migrasi, dan *maintenance stem cell*. Hiperaktivasi jalur ini dikaitkan dengan terjadinya tumorigenesis dan perkembangan kanker. Pensinyalan HH dapat diklasifikasikan sebagai kanonik atau nonkanonik. Dalam pensinyalan HH kanonik, ligan HH dengan reseptor transmembran (PTCH) yang

menyebabkan pelepasan reseptor *smoothed* (SMO) dan menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan selanjutnya. Jalur pensinyalan HH memuncak dalam aktivasi dari golongan faktor transkripsi GLI (GLI1, GLI2, dan GLI3), yang bertanggung jawab atas regulasi dari beberapa gen target. Dengan tidak adanya ligan, PTCH reseptor menghambat SMO dan menonaktifkan jalur. Pensinyalan HH non-kanonik mengacu pada semua jalur seluler dan respons jaringan terhadap salah satu isoform HH yang independen dari perubahan transkripsi yang dimediasi oleh pengaktifan GLI. Jalur pensinyalan HH merupakan jalur yang sangat penting untuk proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Sehingga sel kanker kolorektal memerlukan pensinyalan HH aktif untuk pembaruan diri dan ekspansi pada kanker stadium lanjut (Ahmad *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021)

2.12 Metode *In Silico*

Perkembangan ilmu pengetahuan berdampak pada pengembangan obat baru menjadi lebih efisien. Pengembangan obat baru berkaitan erat dengan pengembangan senyawa kimia hasil metabolit sekunder tanaman. Salah satu pilihan metode yang dinilai efisien dalam pengembangan obat baru adalah *Computer Aided Drug Design* (CADD). CADD merupakan ilmu kimia yang berfokus dalam pengembangan senyawa obat baru dan optimisasi. CADD bertujuan agar senyawa obat yang dikembangkan dapat digunakan dalam mengobati suatu penyakit. Dalam pengembangan obat baru, harus dipastikan senyawa berkaitan dengan protein atau asam nukleat di permukaan atau dalam sel, melakukan evaluasi terhadap hasil metabolismenya, dan melakukan pendekatan hubungan antara struktur senyawa dengan aktivitas biologis (Nogrady, 2006).

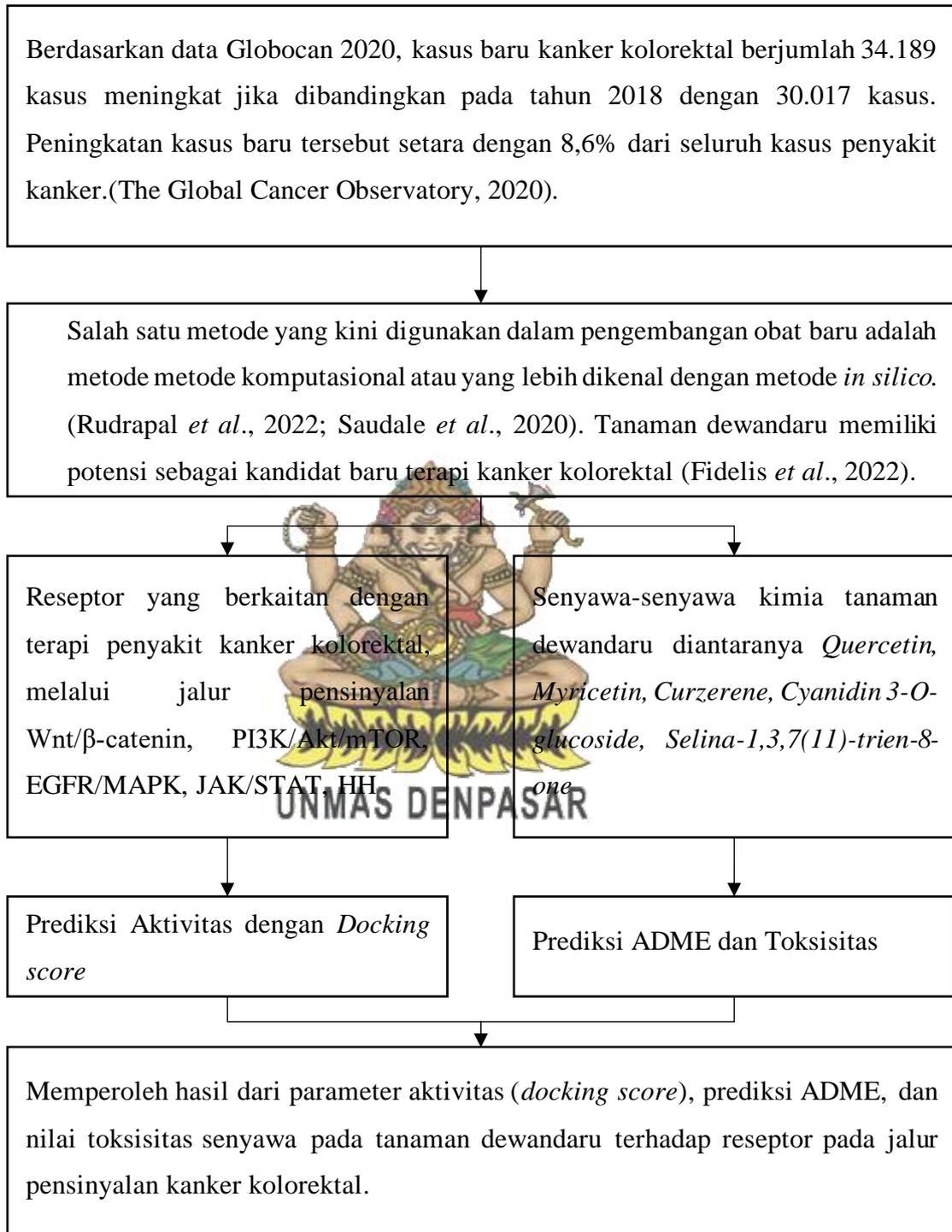
In silico merupakan metode dengan pendekatan terhadap suatu kondisi nyata yang disimulasikan menggunakan perangkat komputer serta dibantu oleh suatu program tertentu. Metode *in silico* merupakan teknik penemuan suatu molekul senyawa obat dengan memanfaatkan perangkat komputer. Dibandingkan dengan metode konvensional (*in vitro* dan *in vivo*) yang memerlukan proses penemuan dengan biaya yang besar serta waktu yang lama, penggunaan metode *in silico* pada

kimia komputasi untuk mengembangkan suatu desain obat baru lebih efisien sehingga telah memiliki momentum yang tepat (Geldenhuis *et al.*, 2006)

Salah satu metode CADD yang dapat digunakan untuk mengembangkan senyawa kimia sebagai kandidat obat baru adalah *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan metode/desain yang digunakan dalam pengembangan obat berbasis struktur metode dengan mensimulasikan interaksi molekul dan memprediksi mode pengikatan dan afinitas antara reseptor dan ligan. *Molecular docking* melakukan pencarian secara algoritma hingga mencapai konvergensi energi yang paling minimum. Hasil dari proses molecular docking dinyatakan dengan *binding energy* berdasarkan energi bebas gibbs (ΔG). Energi bebas gibbs (ΔG) merepresentasikan repulsi dan disperse, energi bebas torsi, total internal energi akhir, elektrostatik, energy bebas torsional, dan sistem energi yang tidak terikat (Agarwal, 2016; Fan *et al.*, 2019; Pagadala *et al.*, 2017)



2.13 Kerangka Konseptual



Gambar 2.9 Kerangka Konseptual

2.14 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini meliputi:

1. Protein yang berhubungan dengan jalur pensinyalan terjadinya penyakit kanker kolorektal diprediksi dapat menjadi target molekuler senyawa-senyawa antikanker tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) berdasarkan metode *in silico*.
2. Senyawa tertentu yang terkandung dalam tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L) diprediksi memiliki aktivitas dan interaksi yang baik dengan target molekuler kanker kolorektal.

