

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuannya untuk menyerang jaringan biologis lainnya. Sel kanker menyebar ke jaringan organ lain mengganggu fungsi organ tersebut dan menyebabkan kegagalan organ yang menyebabkan kematian (ACS, 2015). Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan *American Institute for Cancer Research*, kanker prostat adalah kanker kedua yang paling umum terjadi pada pria di dunia dan penyebab kematian tertinggi kelima pada laki-laki. *American Cancer Society* pada tahun 2018 menyebutkan kasus baru kanker prostat mencapai 164.690 dengan 29.430 kasus kematian. Data *International Agency for Research on Cancer* di Indonesia tahun 2020 kasus kanker prostat mencapai 13.563 kasus (Globocan, 2020). Kasus kanker prostat lebih sering terjadi di negara maju dan mulai meningkat di negara berkembang. Kanker prostat lebih sering terjadi seiring bertambahnya usia pria, di AS 97% dari semua kanker prostat didiagnosis pada pria berusia 50 tahun atau lebih (Clarry, C.N, 2018).

Kanker prostat adalah kanker yang berkembang dan terjadi pada prostat dalam sistem reproduksi laki-laki. Mutasi terjadi dengan cepat dan menumpuk dan membentuk tumor. Prostat adalah kelenjar seukuran kenari pada pria yang mengelilingi bagian atas uretra tepat di bawah saluran kandung kemih. Proporsi variasi dalam tingkat kejadian dapat dijelaskan oleh perbedaan dalam praktik skrining, terutama skrining untuk *Prostate-Specific Antigen* (PSA). Kanker prostat yang terdeteksi dengan skrining menunjukkan gejala mengalami aliran urin yang lemah atau terputus, ketidakmampuan untuk buang air kecil atau kesulitan memulai atau menghentikan aliran urin, sering buang air kecil terutama di malam hari, adanya darah dalam urin, dan rasa nyeri atau terbakar saat buang air kecil (American Institute for Cancer, 2014).

Perkembangan prostat dipengaruhi oleh androgen, termasuk testosteron yang diproduksi oleh testis, khususnya dehydroepiandrosterone. Hormon androgen mempengaruhi proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel prostat. Faktor-faktor ini menjaga keseimbangan perkembangan kelenjar prostat. *Prostate-Specific Antigen* adalah glikoprotein yang hanya ditemukan di sel epitel kelenjar prostat. Kelenjar prostat dan air mani mengandung banyak PSA. Kanker prostat terjadi ketika sel-sel prostat bermutasi dan mulai tumbuh di luar kendali (Chodidjah, 2009). Kadar PSA adalah parameter berkelanjutan semakin tinggi kadarnya, semakin tinggi pula kecurigaan adanya kanker prostat. Nilai baku PSA di Indonesia saat ini yang dipakai adalah 4 ng/ml (KEMENKES, 2018).

Salah satu upaya untuk mengobati kanker prostat adalah dengan menghambat aktivitas androgen pada reseptor androgen. Reseptor androgen berperan dalam mengatur proliferasi sel kanker prostat. Efek proliferasi ini dapat dihambat dengan memblokir reseptor tersebut dengan senyawa yang dapat berkompetisi dengan hormon androgen. Pengobatan kanker prostat umumnya dilakukan dengan pembedahan, terapi radiasi, dan kemoterapi. Namun pengobatan ini memiliki risiko efek samping yang tinggi bagi pasien, sehingga perlu adanya terobosan dalam pengobatan kanker prostat yang efektif dan memiliki efek samping yang minimal. Oleh karena itu banyak dilakukan penelitian untuk mencari pengobatan yang bisa mengurangi efek samping tersebut yaitu dengan mengganti obat kemoterapi dengan senyawa antikanker dari tanaman (Pratama, 2018). Senyawa metabolik yang berasal dari tanaman berpotensi untuk berkembang menjadi agen antikanker baru, dengan diperlukannya penelitian untuk memprediksi senyawa dan mekanisme kerja antikankernya.

Salah satu tanaman asli Indonesia yang berkhasiat sebagai obat adalah dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.). Daun dewandaru memiliki kandungan kimia yang terdiri dari *curzerene* (19.7%), *selina-1,3,7 (11)-trien-8-one* (17.8%), *atractylone* (16.9%), dan *furanodiene* (9.6%) (Fidelis *et al.*, 2022). Ekstrak daun dewandaru memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, penghambat hidrolisis dan oksidasi enzim, serta sebagai antiinflamasi. Dewandaru juga menunjukkan aktifitas sitotoksik terhadap sel kanker sehingga berpotensi untuk dijadikan sediaan obat

(Santoso, 2018). Namun, belum terdapat penelitian mengenai interaksi senyawa daun dewandaru terhadap kanker prostat. Sehingga interaksi molekuler senyawa yang terkandung dalam daun dewandaru terhadap protein target spesifik kanker prostat perlu dilakukan penelitian.

Studi interaksi molekuler pada daun dewandaru terhadap protein target dapat dilakukan dengan menggunakan simulasi metode komputasi dan biokemoinformatika. Memiliki keunggulan dari segi biaya yang murah dan waktu yang relatif singkat sehingga dapat dijadikan solusi dalam merencanakan dan merancang suatu obat baru. Sehingga penelitian dalam pencarian agen antikanker dapat dilakukan. Salah satu metode yang dapat digunakan adalah uji *in silico*. Uji *in silico* dapat dilakukan dengan cara *molecular docking*. *Molecular docking* atau penambatan molekul dapat digunakan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas suatu molekul kecil terhadap sisi aktif dari reseptor target tertentu, sehingga membantu dalam menentukan mekanisme kerja suatu senyawa (Bahi, Herowati, and Harmastuti, 2020).

Metode penelitian dengan komputer ini umumnya digunakan dalam penemuan dan pengembangan obat baru. Metode ini dapat mengidentifikasi ligan dengan ukuran berbeda, menghitung nilai afinitas pengikatan, dan memprediksi geometri dan sifat elektronik molekul. Dinamika molekuler dan ikatan protein-ligan dalam *molecular docking* umumnya dievaluasi berdasarkan nilai *root mean squared deviation* (RMSD). Nilai RMSD membandingkan posisi ligan terikat dengan ligan ko-kristal asli dalam protein (Sargsyan, 2017). Berbagai *software* telah dikembangkan untuk menggambar struktur 3D, penetapan molekuler, dan visualisasi hasil penetapan. Evaluasi kandidat obat umumnya dilakukan melalui analisis kemiripan obat dan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Prediksi ADMET dapat memberikan informasi tentang bioavailabilitas oral, permeabilitas sel, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang menjadi ciri farmakokinetik dan farmakodinamik molekul obat (J. Kalita, 2019).

Dalam proses penelitian dan pengembangan obat, memprediksi struktur kompleks ligan-protein disebut *docking* ligan-protein, dan pengujian ini digunakan untuk mengetahui prediksi mekanisme kerja ligan pada protein dalam tubuh,

sehingga dapat memiliki efek farmakologi (Adelina, 2020). Dengan membandingkan kemiripan struktural senyawa uji dengan kumpulan senyawa dengan target yang diketahui dalam satu atau lebih database, sehingga dimungkinkan dapat memprediksi makromolekul mana yang merupakan target potensial. Hasil prediksi ini dapat diuji lebih lanjut menggunakan *molecular docking* untuk melihat model interaksi. *Swiss Target Prediction*, dan KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) adalah beberapa alat bioinformatika yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi target obat (Liu *et al.*, 2016). Kajian mengenai studi *in silico* kandungan kimia daun dewandaru terhadap protein-protein target hingga saat ini belum terpublikasikan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas kandungan kimia dari daun dewandaru dengan protein target dilihat dari energi ikatan dan pola interaksi hasil perhitungan secara *in silico* menggunakan aplikasi *Autodock Tools* 1.5.7.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah disampaikan diambil beberapa rumusan masalah yaitu:

1. Protein apa saja yang menjadi target molekuler dari kandungan kimia daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) yang berpotensi sebagai antikanker prostat?
2. Senyawa aktif daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) apa saja yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler kanker prostat?

## 1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui protein apa saja yang menjadi target molekuler dari kandungan kimia daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) sebagai antikanker prostat.
2. Untuk mengetahui kandungan kimia dari daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler kanker prostat.

## 1.4 Manfaat

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis penelitian ini memberikan manfaat dalam pengembangan teori potensi kandungan kimia daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) pada kanker prostat melalui studi *in silico*.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat terkait pemanfaatan bahan alam khususnya daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) sebagai agen obat baru pada kanker prostat.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker**

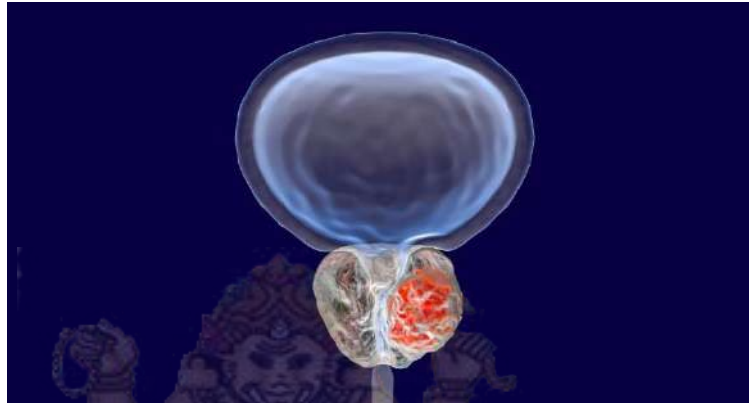
Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan beberapa sel tubuh tumbuh tak terkendali dan menyebar ke bagian lain dari tubuh. Kanker dapat dimulai hampir di mana saja di tubuh manusia, yang terdiri dari triliunan sel. Sel manusia tumbuh dan berkembang biak melalui proses yang disebut pembelahan sel untuk membentuk sel-sel baru sesuai kebutuhan tubuh. Ketika sel-sel menjadi tua atau rusak, sel tersebut mati dan sel-sel baru menggantikannya. Proses yang terjadi secara teratur ini rusak, dan sel-sel yang abnormal tumbuh dan berkembang biak. Sel-sel ini dapat membentuk tumor, yang merupakan gumpalan jaringan. Tumor bisa bersifat kanker atau tidak bersifat kanker (jinak). Tumor kanker menyebar atau menyerang jaringan di dekatnya dan dapat melakukan perjalanan ke tempat yang jauh di dalam tubuh untuk membentuk tumor baru proses ini disebut dengan metastasis. Tumor kanker juga bisa disebut tumor ganas. Tumor jinak tidak menyebar atau menyerang jaringan di dekatnya. Saat diangkat, tumor jinak biasanya tidak tumbuh kembali, sedangkan tumor kanker terkadang tumbuh kembali (NCI, 2021).

#### **2.2 Prostat**

Prostat adalah bagian dari sistem reproduksi pria yang meliputi penis, prostat, dan testis. Sebagai kelenjar aksesori pria terbesar terletak tepat di bawah kandung kemih dan di depan rektum, seukuran buah kenari, dan mengelilingi uretra prostat. Semen yang diproduksi oleh prostat kaya akan kandungan *antigen spesifik prostat* (PSA). Sel epitel prostat menghasilkan PSA, yang memiliki nilai rendah. Pemeriksaan kadar PSA sangat berguna dalam skrining kanker prostat dan pemantauan pengobatan. Prostat terdiri dari 4 zona, yaitu zona perifer, transisional, sentral dan fibromuskular anterior (stroma). Zona perifer adalah yang terbesar dan terdiri dari 75% jaringan

kelenjar. Zona ini mengelilingi daerah *apikal*, *lateral*, dan *posterior* prostat. Pada usia muda, zona perifer merupakan bagian terbesar dari prostat, namun seiring bertambahnya usia, zona transisional membesar dan menempati sebagian besar dalam kelenjar prostat (Indarti, 2015).

### 2.3 Kanker Prostat



Sumber: (ACS,2022)

Gambar 2.1 Kanker Prostat

Kanker prostat merupakan sel jaringan prostat yang tumbuh secara abnormal, yang disebabkan karena pertumbuhan dan perkembangan yang tidak terkontrol dari sel - sel kelenjar prostat. Bentuk kanker prostat yang paling umum adalah *adenocarcinoma*. Sedangkan bentuk lainnya yaitu sarkoma, karsinoma sel transisional, dan limfoma. Kanker prostat adalah keganasan pada prostat yang diderita pria berusia lanjut dengan kejadian puncak pada usai 65 - 75 tahun. Penyebab kanker prostat tidak diketahui secara tepat, meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan peningkatan kadar hormon testosteron (Pamungkas, 2021).

#### 2.3.1 Faktor Resiko Kanker Prostat

Faktor risiko terjadinya kanker prostat yaitu usia, diet, gaya hidup, merokok, obesitas, penyakit menular seksual (PMS) dan genetika diyakini mendorong prostat melalui kerusakan DNA dan mutagenesis. Penegakan diagnosis kanker prostat dapat dilakukan dengan colok dubur, pengukuran kadar serum *prostate specific antigen* (PSA), biopsi prostat dan sidik tulang, CT scan atau MRI dan foto thorak. *Prostate Specific Antigen* (PSA) tersusun atas enzim glikoprotein.

PSA dapat disekresikan oleh sel epitelial prostat baik yang normal, hiperplastik maupun ganas. Pada penderita kanker prostat, biasanya didapatkan peningkatan kadar serum PSA. Pada kanker prostat, nilai *positive predictive value* (PPV) dari PSA lebih tinggi dibandingkan dengan colok dubur. Kadar PSA dapat meningkat 12 kali lebih banyak oleh jaringan hiperplasia ganas (kanker). Pada kadar PSA > 4 ng/ml, biopsi prostat sangat dianjurkan untuk penegakan diagnosis dan prognosis kanker prostat agar dapat ditegakan pada stadium sedini mungkin (Pamungkas, 2021).

## 2.4 Obat Kanker Konvensional

Tabel 2.1 Terapi yang Disetujui untuk Perawatan Kanker Prostat

| No | Nama Obat           | Target       | Indikasi Klinis                                  |
|----|---------------------|--------------|--------------------------------------------------|
| 1  | Abiraterone acetate | CYP17A1      | Reduces circulating testosterone levels          |
| 2  | Cabazitaxel         | Microtubules | Microtubule stabilization, interrupts cell cycle |
| 3  | Denosumab           | RANKL        | Decreases bone resorption                        |
| 4  | Docetaxel           | Microtubules | Microtubule stabilization, interrupts cell cycle |
| 5  | Enzalutamide        | AR           | AR antagonism, prevents signaling                |
| 6  | Radium-223          | Bone         | Localized radiation                              |
| 7  | Cabozantinib        | VEGF-R2      | Inhibits tyrosine kinase activity                |
| 8  | Custirsen           | Clusterin    | Improves response to docetaxel                   |
| 9  | Ipilimumab          | CTLA-4       | T-cell activation                                |
| 10 | Nivolumab           | PD-1         | T-cell activation                                |
| 11 | Orteronel           | CYP17A1      | Reduces circulating testosterone levels          |

AR = androgen receptor, RANKL = receptor activator of nuclear  $\kappa$ B ligand, CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, VEGF-R2 = vascular endothelial growth factor receptor 2, CYP17A1 = Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1 (Frieling, Basanta, and Lynch 2015)

## 2.5 Staging Kanker Prostat

Stadium kanker prostat untuk adenokarsinoma prostat didasarkan pada stadium lokal yaitu stadium T (tumor primer), Stadium N (limfa node) dan stadium M (metastasis). Stadium T, N, M merupakan ukuran seberapa jauh kanker prostat telah menyebar di dalam tubuh. Stadium T dari kanker prostat didasarkan pada penemuan colok dubur dan CT/MRI. Selain itu didapatkan dari pemeriksaan klinis, biopsi prostat, derajat tumor, dan kadar PSA. Stadium T (tumor) menilai ukuran dan luas tumor asli. Stadium N (Nodes) untuk menilai kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening. Stadium M (metastasis) untuk menilai kanker menyebar di luar prostat (KEMENKES, 2018).

Tabel 2.2 Stadium Kanker Prostat

| <b>Stadium I &amp; II (Primary Tumour)</b><br><b>Tumor belum menyebar ke luar prostat</b> |                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b>                                                                                 | Primary tumour cannot be assessed                                                                                                                                                            |
| <b>TO</b>                                                                                 | No evidence of primary tumour                                                                                                                                                                |
| <b>T1</b>                                                                                 | Clinically inapparent tumour, neither palpable nor visible by imaging                                                                                                                        |
| <b>T1a</b>                                                                                | Tumour (non-palpable) as incidental histological finding at transurethral resection of prostate in 5% tissue resected                                                                        |
| <b>T1b</b>                                                                                | Tumour (non-palpable) as incidental histological finding at transurethral resection of prostate in > 5% of tissue resected                                                                   |
| <b>T1c</b>                                                                                | Tumour (non-palpable) identified by needle biopsy (for elevated serum PSA): includes bilateral non-palpable tumour on needle biopsy                                                          |
| <b>T2</b>                                                                                 | Tumour confined within prostate (including prostatic apex, prostate capsule) that is either palpable or visible on imaging or (with p-prefix) demonstrated in radical prostatectomy specimen |
| <b>T2a</b>                                                                                | Tumour involving one-half of one lobe or less                                                                                                                                                |
| <b>T2b</b>                                                                                | Tumour involving more than one-half of one lobe but not both lobes                                                                                                                           |
| <b>T2c</b>                                                                                | Tumour involving both lobes                                                                                                                                                                  |

| <b>Stadium I &amp; II (Primary Tumour)</b>                                                          |                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumor belum menyebar ke luar prostat</b>                                                         |                                                                                                                          |
| <b>T3</b>                                                                                           | Tumour extends through prostatic capsule                                                                                 |
| <b>T3a</b>                                                                                          | Extra-capsular extension (ECE)                                                                                           |
| <b>T3b</b>                                                                                          | Invasion of seminal vesicle(s)                                                                                           |
| <b>T4</b>                                                                                           | Tumour fixed or invades adjacent structures: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles and pelvic wall   |
| <b>Stadium III (Regional lymph Nodes)</b>                                                           |                                                                                                                          |
| <b>Kanker telah menyebar di luar prostat tetapi hanya ke jaringan terdekat</b>                      |                                                                                                                          |
| <b>NX</b>                                                                                           | Regional lymph nodes cannot be assessed                                                                                  |
| <b>N0</b>                                                                                           | No regional lymph node metastases                                                                                        |
| <b>N1</b>                                                                                           | Regional lymph node metastases within true pelvis, below common iliac artery bifurcation, either unilateral or bilateral |
| <b>Stadium IV (Metastases)</b>                                                                      |                                                                                                                          |
| <b>Kanker telah menyebar ke luar prostat seperti kelenjar getah bening, tulang, hati, paru-paru</b> |                                                                                                                          |
| <b>MX</b>                                                                                           | Distant metastases cannot be assessed                                                                                    |
| <b>M0</b>                                                                                           | No distant metastases                                                                                                    |
| <b>M1</b>                                                                                           | Cancer has spread past nearby lymph nodes to distant sites                                                               |
| <b>M1a</b>                                                                                          | Non-regional lymph node metastasis                                                                                       |
| <b>M1b</b>                                                                                          | Metastasis to bone(s)                                                                                                    |
| <b>M1c</b>                                                                                          | Other site(s) of metastasis                                                                                              |

(Borley and Feneley, 2009)

## 2.6 Target Molekuler Kanker Prostat

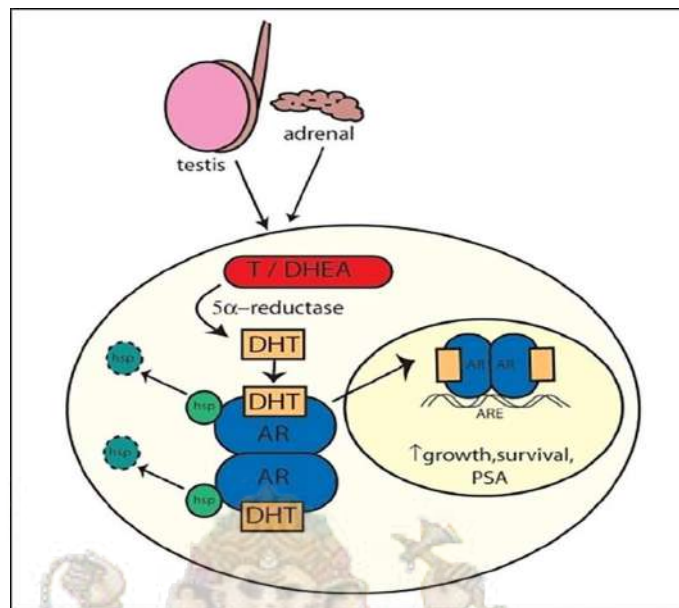
Terapi tertarget kanker adalah jenis kemoterapi dengan menggunakan obat-obatan dalam melakukan proses identifikasi dan melawan pertumbuhan sel kanker dan hanya menyebabkan sedikit kerusakan pada sel normal. Terapi jenis ini menyerang kerja bagian dalam pemrograman sel kanker yang membuat sel kanker tersebut berbeda dari sel normal dan sehat (The American Cancer Society, 2020).

Tabel 2.3 *Pathway* Spesifik dan Protein Target untuk Kanker Prostat

| Pathway                               | Kode   | Tipe          | Kode PDB Target | Ligan |
|---------------------------------------|--------|---------------|-----------------|-------|
| <i>Androgen receptor</i>              | AR     | Reseptor inti | 2Q7L            | TES   |
| <i>5-alpha-reductase 2</i>            | SRD5A2 | Enzym         | 7BW1            | NDX   |
| <i>Cyclin-dependent kinase 2</i>      | CDK2   | Enzym         | 2BHE            | BRY   |
| <i>Alpha threonine-protein kinase</i> | AKT    | Enzym         | 6HHJ            | G4H   |
| <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>  | PI3K   | Enzym         | 5ITD            | 6CY   |

UNMAS DENPASAR

## 2.7 Jalur Pensinyalan Androgen Receptor (AR)



Sumber: (Audet-Walsh et al. 2017)

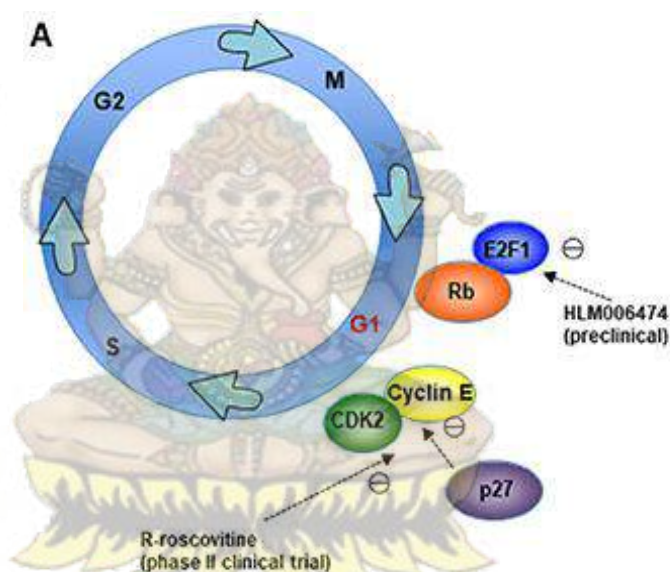
Gambar 2.2 Jalur Pensinyalan *Androgen Reseptor*

*Androgen Receptor* (AR) merupakan faktor transkripsi mengatur perkembangan dan pertumbuhan testosteron dan dihidrotestosteron (DHT). Efek regulasi transkripsi AR meliputi jalur yang terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, perkembangan siklus sel, sintesis protein, dan kematian sel. AR memainkan peran penting dalam kanker prostat, sebagai target utama untuk terapi endokrin kanker prostat. Terapi deprivasi androgen dapat menekan kanker prostat (Suzuki, 2019).

Androgen diketahui memainkan peran sentral dalam keganasan kanker prostat (PCa), dari tumor yang awalnya terlokalisasi hingga penyakit metastatik. Konversi testosteron menjadi DHT melibatkan enzim  $5\alpha$ -Reduktase tipe 1 dan 2, dikodekan oleh *SRD5A1* dan *SRD5A2*. Hormon DHT memiliki afinitas sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan dengan testosteron terhadap reseptor androgen. Ikatan DHT dengan reseptor androgen akan meningkatkan fosforilasi residu serin, menyebabkan sel terlindungi dari degradasi proteolitik, serta regulasi dan stabilisasi pertumbuhan sel. Gangguan pada proses fisiologis seperti terjadinya amplifikasi atau mutasi pada reseptor androgen dapat menyebabkan kanker. Amplifikasi

menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor androgen. Mutasi menyebabkan peningkatan sensitivitas reseptor androgen. Keduanya akan menyebabkan sel terus berproliferasi, tetapi kecepatan proliferasi tidak diikuti dengan peningkatan kecepatan apoptosis. Aksi antiandrogen dalam memblokir fungsi AR sehingga ekspresi  $5\alpha$ -reduktase terganggu dan menurunkan aktivitas jalur pensinyalan androgen (Audet-Walsh *et al.*, 2017)

## 2.8 Jalur Pensinyalan Cell Cycle P27 terhadap *Cyclin-Dependent Kinase 2* (CDK2)



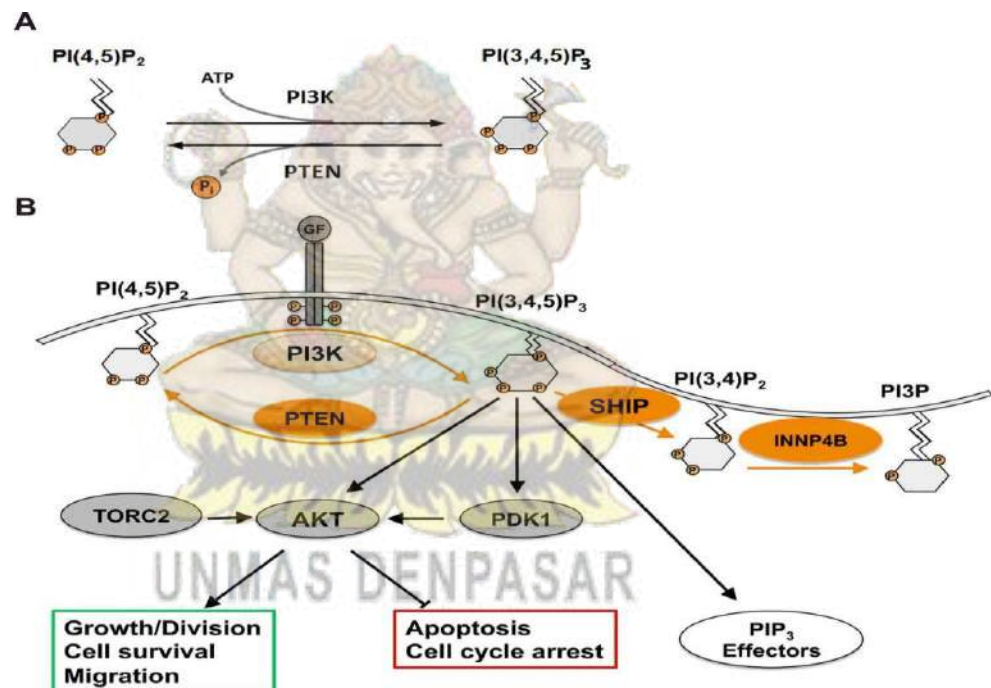
Sumber: (Tadesse *et al.* 2020)

Gambar 2.3 Jalur Pensinyalan Siklus Sel

Jalur pensinyalan p27 mengatur pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel prostat di prostat normal. p27 mengikat dan menonaktifkan *Cyclin-dependent kinase 2* (CDK2) sehingga menghambat masuk ke fase-S yaitu saat terjadinya transkripsi dan sintesis protein. *Cyclin-dependent kinase 2* (CDK2) memainkan peran penting dalam regulasi siklus sel dan terlibat dalam berbagai proses biologis. Aktivitas cyclin diregulasi oleh CDK2 berinteraksi dan memfosforilasi protein dalam jalur seperti kerusakan DNA dan degradasi protein. Over-ekspresi dari CDK2 mengarah ke aktifitas siklus sel yang tidak terkontrol. Mekanisme kontrol siklus sel yang tidak sempurna akan menyebabkan sel dengan kerusakan DNA dan menyebabkan sel-sel

bermutasi. Sel mutasi ini akan menimbulkan berbagai macam kelainan antara lain kanker. Sehingga penghambatan CDK2 yang berlebih dapat melemahkan fenotipe ganas sel kanker secara signifikan dan memunculkan aktivitas antitumor. Pada kanker prostat, ekspresi CDK2 berperan dalam proses metastasi dari sel kanker prostat, sehingga penghambatan terhadap CDK2 dapat mencegah perpindahan sel kanker prostat dan menghambat transformasi sel kanker (Tadesse *et al.*, 2020).

## 2.9 Jalur Pesinyalan *Mutation-inactivated* PTEN terhadap *Phosphatidylinositol 3 - Kinase* (PI3K)



Sumber: (Shorning *et al.* 2020)

Gambar 2.4 Jalur Pensinyalan PI3K

Jalur *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) dan *Phosphatidylinositol 3 - Kinase* (PI3K) merupakan jalur transduksi sinyal yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Jalur ini berperan dalam beberapa fungsi, seperti proliferasi, pertumbuhan sel, dan kelangsungan hidup tumor. PTEN bertindak sebagai dual spesifisitas fosfatase mengubah *phosphorylate phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* (PIP<sub>2</sub>) untuk menghasilkan *phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate* (PIP<sub>3</sub>).

Dengan cara ini, PTEN berfungsi sebagai antagonis langsung dari aktivitas PI3K, sekumpulan enzim yang mengubah PIP2 menjadi PIP3, menghasilkan aktivasi *threonine-protein kinase* (AKT) hilir (Karim, 2020).

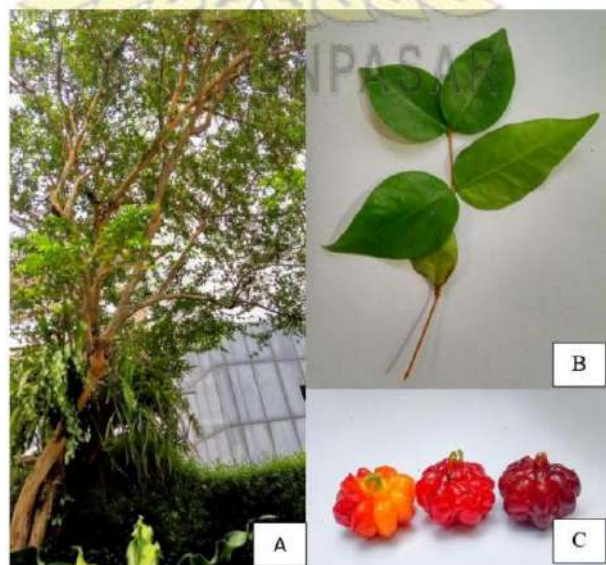
Aktivasi PI3K telah diidentifikasi pada beberapa kasus kanker. Jalur ini mengalami aktivasi yang berlebihan sehingga menyebabkan peningkatan metastasis. Aktivasi yang berlebihan dari jalur PI3K menyebabkan peningkatan fosforilasi phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphat (PIP2) menjadi phosphatidyl-inositol- 3,4,5-triphosphat (PIP3). Pembentukan PIP3 menyebabkan fosforilasi phosphatidylinositol-dependent kinase-1 (PDK1) dan menyebabkan fosforilasi *protein kinase B* (PKB/AKT) sehingga PKB menjadi aktif. Protein ini merupakan mediator sentral dalam transduksi sinyal dari jalur PI3K. Protein ini akan memfosforilasi protein- protein intrasel lainnya yang berperan dalam regulasi siklus sel, proliferasi sel, sistem perbaikan DNA (Abidin, 2018). Aktivasi onkogenik jalur phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), protein kinase B (PKB/AKT) adalah peristiwa yang sering terjadi pada kanker prostat yang memfasilitasi pembentukan tumor, perkembangan penyakit, dan resistensi terapeutik. Pensinyalan PI3K-AKT meningkat pada sebagian besar pasien kanker prostat dan dikaitkan dengan peningkatan aktivasi jalur PI3K (Shorning *et al.*, 2020).

## **2.10 Jalur Pensinyalan NKX3-1 terhadap *Phosphatidylinositol 3 - Kinase* (PI3K)**

NKX3-1 mengatur diferensiasi prostat dan sebagai penekan tumor khusus prostat. Downregulasi NKX3-1 berkaitan dengan inisiasi, progresi, dan pengembangan kanker prostat (PCa). Overekspresi NKX3-1 menghambat proliferasi sel dengan menurunkan regulasi transkripsi dan menghambat pensinyalan *threonine-protein kinase* AKT. NKX3-1 adalah faktor transkripsi yang mengandung homeodomain khusus prostat, yang diekspresikan secara khusus dalam epitel luminal prostat untuk melindungi kerusakan dan peradangan DNA (Sooreshjani *et al.*, 2021).

### 2.11 Tumbuhan Dewandaru

Tanaman ini berupa perdu yaitu jenis pepohonan yang tumbuh dekat dengan permukaan tanah dan dengan ketinggian 7 meter (Hutapea, 1994). Cabang-cabangnya menyebar, ramping, dan terkadang melengkung. Permukaan batangnya halus dan kulitnya mengelupas. Daun tunggal berkelopak tunggal, pangkal membulat atau sedikit terbilah, ujung kerucut dan tumpul, permukaan halus dan mengkilap. Daunnya berwarna coklat kemerahan saat muda dan berubah menjadi hijau gelap ketika tua. Di musim dingin daunnya menjadi merah. Bunganya terdiri dari 1-4 menyatu di ketiak daun, berwarna putih krem, diameter sekitar 1 cm. Kelopaknya berbentuk tabung, dengan delapan tulang rusuk dan empat lekukan. Mahkota berwarna putih dengan panjang 7-11 mm. Jumlah benang sari sekitar 50-60. Buahnya berbentuk bulat dan pipih, dengan 7-8 tulang rusuk seperti lentera. Buahnya berwarna hijau ketika muda dan berubah menjadi oranye hingga menjadi merah terang atau ungu tua. Kulitnya tipis, daging buahnya berwarna oranye sampai merah, berair dan sedikit lengket, dengan rasa asam hingga manis. Bijinya pipih dan biasanya terdiri dari 1 butir besar atau 2-3 butir kecil (Elga renjana, 2020).



Sumber: (Elga renjana, 2020)

Gambar 2.5 (A) Tanaman dewandaru, (B) Daun dewandaru, (C) Buah dewandaru

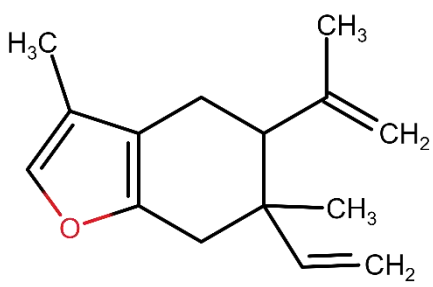
Adapun klasifikasi dari tumbuhan dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) adalah sebagai berikut:

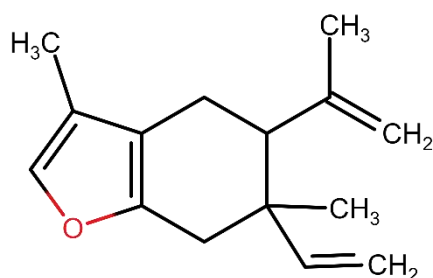
|               |                 |
|---------------|-----------------|
| Kingdom       | : Plantae       |
| Order         | : Myrtales      |
| Family        | : Myrtaceae     |
| Genus         | : Eugenia       |
| Species       | : E. uniflora   |
| Binomial name | : E. uniflora L |

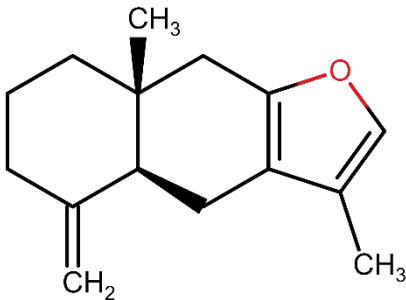
(Daniel, 2015)

Secara ilmiah tumbuhan dewandaru menunjukkan aktivitas sebagai anti-inflamasi dan antirematik, antioksidan dan antimikroba, antihipertensi, antitumor, dan sifat anti-nosiseptif, dan selain itu menunjukkan kinerja yang baik terhadap mikroorganisme, sebagai antivirus, antijamur (Daniel, 2015). Metabolit sekunder adalah produk alami yang disintesis oleh bakteri, jamur dan tanaman. Memiliki berat molekul yang rendah dengan struktur kimia yang beragam dan aktivitas biologis (Mosunova, 2021). Berikut adalah senyawa kimia dalam daun dewandaru.

Tabel 2.4 Senyawa Kimia pada Tanaman Dewandaru

| No | Struktur Senyawa                                                                    | Nama      | Ref      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| 1  |  | Curzerene | MarvinJS |



| No | Struktur Senyawa                                                                  | Nama        | Ref      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|
| 2  |  | Atractylone | MarvinJS |

## 2.12 Pendekatan Desain Obat Berbantuan Komputer Dalam Penemuan Obat

Proses penemuan obat merupakan suatu proses yang panjang dan memerlukan biaya yang relatif besar. Proses penemuan dan pengembangan obat dimulai dari identifikasi target obat sampai tahap pemasaran. Identifikasi target obat adalah proses penemuan dan isolasi target molekuler yang biasanya berupa protein untuk mengetahui fungsi target tersebut dan perannya dalam penyakit tertentu. Pendekatan alternatif salah satunya *Computer-Aided Drug Design* (CADD) dengan menggunakan teknologi komputer untuk melakukan prediksi aktivitas dan sifat-sifat molekul lainnya pada kandidat obat sebelum di uji di laboratorium (Arba, 2019).

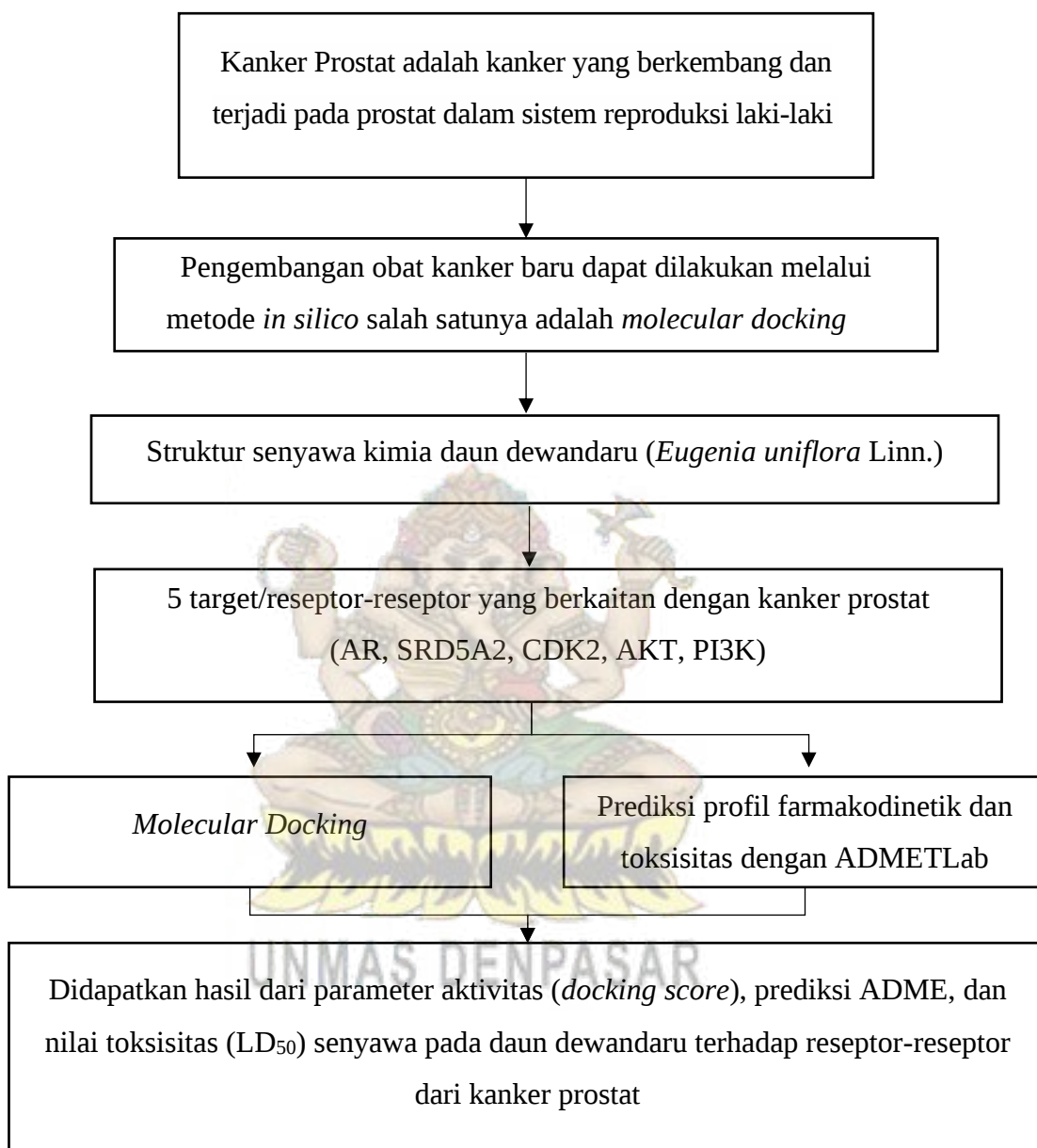
*In silico* digunakan untuk menggambarkan eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer. Uji *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target, salah satunya reseptor. Interaksi senyawa dengan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dan dapat digunakan untuk mengetahui pharmacophore dari suatu senyawa (Setiawan, 2015).

Metode *in silico* yang banyak digunakan adalah *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi dua molekul menghasilkan model yang mengikat.

Dalam banyak aplikasi penemuan obat, *docking* dilakukan antara molekul kecil dan makromolekul (*docking* protein-ligand). Saat ini *docking* juga diterapkan untuk memprediksi mode pengikatan antara dua makromolekul (*docking* protein-protein) (Makatita, 2020).



### 2.13 Kerangka Konseptual



Gambar 2.6 Kerangka Konseptual

## 2.14 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini meliputi:

1. Target molekuler kanker yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antikanker senyawa yang terdapat pada daun dewandaru dapat diprediksi dengan metode bioinformatika *in silico* dengan *molecular docking*.
2. Senyawa-senyawa tertentu yang terdapat pada daun dewandaru diprediksi memiliki aktivitas dan interaksi yang baik dengan target molekuler kanker.

