

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu kondisi penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Kanker dapat berkembang dari tumor ganas. Tumor memiliki karakter menginvasi jaringan terdekat dan dapat menjalar ke lokasi tubuh lainnya membentuk tumor yang baru atau disebut dengan istilah metastasis (Imaniar *et al.*, 2022; Rahmawati *et al.*, 2021). Salah satu organ yang berpotensi menjadi lokasi pertumbuhan ganas adalah kulit, mengingat kulit merupakan organ terluas dan paling sering terpapar berbagai faktor risiko lingkungan.

Secara global, tumor ganas kulit non-melanoma menempati urutan keempat sebagai jenis kanker tersering setelah kanker payudara, paru, dan prostat. Menurut *The Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2022, terdapat sekitar 331.722 kasus baru melanoma di seluruh dunia, dengan 58.667 kematian, menjadikannya kanker kulit invasif yang menyumbang proporsi signifikan dari beban kanker global (Zulfa *et al.*, 2024). Faktor risiko utama melanoma adalah paparan sinar ultraviolet (UV) dari matahari, yang menjadi penyebab terjadinya sekitar 90% kasus kanker kulit (Wang *et al.*, 2025).

Di Indonesia, pola distribusi kanker kulit menunjukkan kecenderungan berbeda dibandingkan negara beriklim sedang. Berdasarkan GLOBOCAN 2020, jumlah kasus melanoma mencapai 1.609, yang relatif lebih tinggi dibandingkan kanker kulit non-melanoma (Oktora *et al.*, 2023). Data GLOBOCAN 2022 memperkirakan peningkatan ringan menjadi sekitar 1.716 kasus baru di Indonesia, dengan mortalitas yang lebih tinggi karena akses pengobatan terbatas (WHO, 2022). Kondisi ini dikaitkan dengan letak geografis Indonesia sebagai negara tropis di garis khatulistiwa, yang menerima paparan sinar matahari intensitas tinggi sepanjang tahun, sehingga meningkatkan risiko mutasi DNA akibat UV (Oktora *et al.*, 2023; Wilvestra *et al.*, 2018). Selain itu, tingkat

kematian akibat melanoma juga lebih tinggi karena sifatnya yang lebih invasif dan cenderung bermetastasis ke organ lain (Oktora *et al.*, 2023).

Melanoma adalah kanker kulit yang dapat berkembang pada melanosit, sel pigmen kulit yang berfungsi sebagai penghasil melanin (Rekayasa *et al.*, 2022). Kanker kulit melanoma merupakan jenis kanker kulit yang paling ganas dan berpotensi fatal, karena dapat menyebar cepat ke jaringan sekitar serta organ lain melalui metastasis. Upaya pencegahan seperti menghindari paparan sinar matahari, terutama pada jam-jam puncak intensitas matahari (10.00 - 16.00), mencari tempat teduh saat berada di luar ruangan, dan penggunaan pakaian pelindung merupakan konsep edukasi penting bagi individu yang terpapar sinar matahari dalam waktu lama atau yang berisiko tinggi terbakar (DiPiro *et al.*, 2023). Berbagai pendekatan terapeutik telah digunakan dalam penanganan pasien dengan diagnosis melanoma, termasuk pembedahan, kemoterapi, terapi target, imunoterapi, dan radioterapi (De Ruysscher *et al.*, 2019; Wardhana *et al.*, 2019). Namun, dalam praktiknya terapi tersebut masih dianggap kurang efektif meskipun telah menunjukkan kemajuan. Salah satu penyebabnya adalah sifat obat-obatan kemoterapi yang non selektif, yang berarti bahwa obat tersebut dapat mempengaruhi sel-sel normal lainnya dan memberikan efek toksik pada sel-sel tersebut (De Ruysscher *et al.*, 2019; Saeful Amin *et al.*, 2025). Penggunaan obat-obatan dari alam atau herbal alami dengan potensi antikanker dapat menjadi alternatif yang menjanjikan (Rahmah *et al.*, 2021; Saeful Amin *et al.*, 2025).

Katekin merupakan senyawa polifenol alami yang tergolong metabolit sekunder dan termasuk dalam kelompok tannin (Dinni *et al.*, 2025). Senyawa turunan katekin adalah katekin galat, galokatekin, galokatekin galat, epikatekin, epikatekin galat, epigalokatekin dan epigalokatekin galat. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki berbagai khasiat, salah satunya adalah sebagai agen sitotoksik untuk pengobatan kanker. Salah satu senyawa turunan katekin yang memiliki potensi sebagai obat kanker kulit melanoma adalah *epigallocatechin gallate* (EGCG) (Dinni *et al.*, 2025; Nadhifa Akib *et al.*, 2020). Penelitian terdahulu melaporkan hasil uji *in vitro* dan *in vivo* terhadap kandungan EGCG dalam teh untuk menilai aktivitas anti melanoma

(Chen *et al.*, 2018). Berdasarkan hal tersebut, senyawa EGCG memiliki potensi untuk dijadikan sebagai kandidat obat antikanker. Senyawa EGCG dapat ditemukan dalam berbagai jenis teh namun dalam frekuensi yang berbeda. Teh putih merupakan varietas teh (*Camellia sinensis*) yang mengalami proses fermentasi minimal, sehingga mampu mempertahankan profil polifenol, termasuk EGCG, pada konsentrasi yang lebih tinggi dan dengan tingkat oksidasi yang lebih rendah dibandingkan teh hijau (Avicena *et al.*, 2023). Namun penelitian mengenai efek EGCG yang diperoleh khususnya dari teh putih masih terbatas, terutama melalui pendekatan *in silico*. Selain itu, mekanisme kerja senyawa EGCG pada protein target spesifik yang terlibat dalam patogenesis melanoma masih belum banyak dikaji dan diketahui secara spesifik sehingga diperlukan kajian lanjutan untuk mengetahui mekanisme pada protein target yang bekerja pada kanker kulit melanoma.

Penemuan obat antikanker dengan target spesifik terhadap protein yang terlibat dalam patogenesis melanoma dapat meningkatkan efektivitas terapi serta meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan (Arjmand *et al.*, 2022). Jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) merupakan jalur pensinyalan yang paling banyak digunakan sebagai target terapi kanker kulit melanoma. Aktivasi jalur ini sering disebabkan oleh mutasi pada gen *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF), yang mengakibatkan proliferasi dan pertumbuhan sel melanoma menjadi tidak terkendali (Guo *et al.*, 2021). Jalur molekuler lainnya yang berperan dalam perkembangan kanker yaitu protein kinase. Beberapa jenis protein kinase yang dapat dijadikan sebagai target terapi kanker kulit melanoma adalah *cyclin-dependent kinase* (CDK), *extracellular signal regulated kinase* (ERK), dan *alpha threonine-protein kinase* (AKT).

Salah satu pendekatan yang dilakukan dalam upaya identifikasi protein target spesifik adalah studi *in silico* dengan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* mampu dalam memperkirakan interaksi metabolik serta menentukan orientasi optimal ligan terhadap reseptor protein, metode ini terbukti lebih efisien dari segi waktu bila dibandingkan dengan pendekatan eksperimental konvensional (Arjmand *et al.*, 2022). Pendekatan *in silico* juga digunakan untuk menilai potensi efektivitas obat,

menilai toksisitas serta prediksi farmakokinetik obat (ADME) yang meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Alqahtani, 2017; Yang *et al.*, 2025).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk analisis interaksi molekuler senyawa *epigallocatechin gallate* dari daun teh putih (*Camellia sinensis*) terhadap protein BRAF, ERK2, CDK4, dan AKT1 yang berperan dalam kanker melanoma serta melakukan analisis ADME/T untuk mengetahui profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa EGCG secara *in silico*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan diambil beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi molekuler senyawa *epigallocatechin gallate* dari daun teh putih (*Camellia sinensis*) terhadap protein BRAF, ERK2, CDK4, dan AKT1 yang berperan dalam kanker melanoma secara *in silico*?
2. Bagaimana profil farmakokinetik (ADME) dan toksisitas senyawa *epigallocatechin gallate* secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui interaksi molekuler senyawa *epigallocatechin gallate* dari daun teh putih (*Camellia sinensis*) terhadap protein BRAF, ERK2, CDK4 dan AKT1 yang berperan dalam kanker melanoma secara *in silico*.
2. Untuk mengetahui profil farmakokinetik (ADME) dan toksisitas senyawa *epigallocatechin gallate* secara *in silico*.

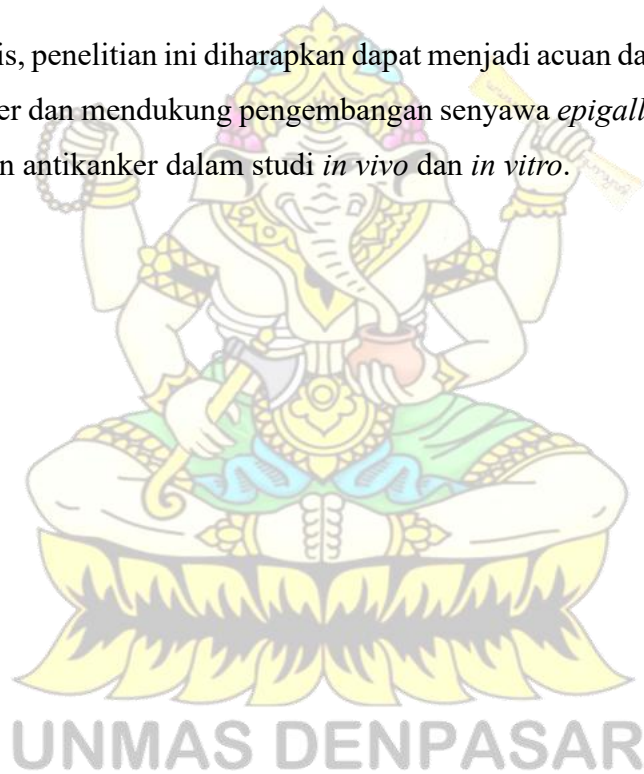
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis, penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi mengenai interaksi molekuler senyawa *epigallocatechin gallate* dari daun teh putih (*Camellia sinensis*) terhadap protein BRAF, ERK2, CDK4 dan AKT1 yang berperan dalam kanker melanoma secara *in silico*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis, penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam pemanfaatan teknologi molekuler dan mendukung pengembangan senyawa *epigallocatechin gallate* sebagai pengobatan antikanker dalam studi *in vivo* dan *in vitro*.

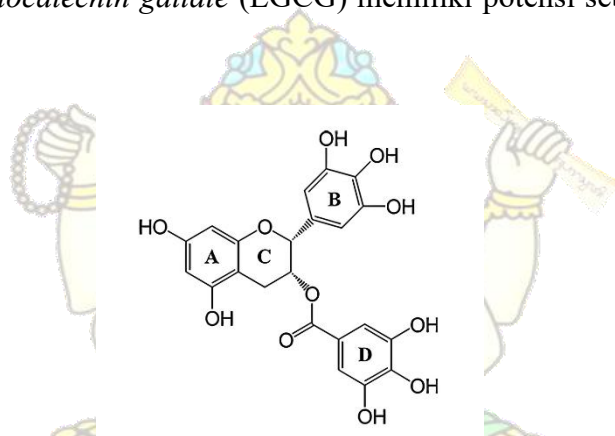


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Senyawa *Epigallocatechin Gallate*

Katekin merupakan senyawa polifenol alami yang tergolong metabolit sekunder dan termasuk dalam kelompok tannin (Dinni *et al.*, 2025). Salah satu senyawa turunan katekin yaitu *epigallocatechin gallate* (EGCG) memiliki potensi sebagai obat kanker kulit melanoma.



Sumber: Hasna Fadhillah, 2021

Gambar 2.1 Struktur Kimia *Epigallocatechin Gallate*

Senyawa EGCG merupakan senyawa golongan katekin polifenol yang dominan ditemukan dalam daun teh (*Camellia sinensis*). EGCG memiliki rumus molekul $C_{22}H_{18}O_{11}$ dan struktur yang terdiri dari tiga cincin aromatik (A, B, dan D) yang saling terhubung oleh cincin piran, dengan gugus galloyl yang memberikan sifat antioksidan kuat (Capasso *et al.*, 2025). Isolasi EGCG biasanya dilakukan melalui ekstraksi etanol atau air panas dari daun teh (Athirojthanakij & Rashidinejad, 2024). Pada umumnya bioavailabilitas oral EGCG pada manusia relatif rendah, dan penyerapan senyawa ini cenderung menurun bila dikonsumsi bersamaan dengan makanan. Sebaliknya, penelitian lain melaporkan bahwa pemberian EGCG bersama nutrisi tertentu, seperti asam lemak omega-3, vitamin C yang mencegah oksidasi, atau mineral seperti selenium dan kromium, dapat meningkatkan penyerapan serta eksposur sistemik

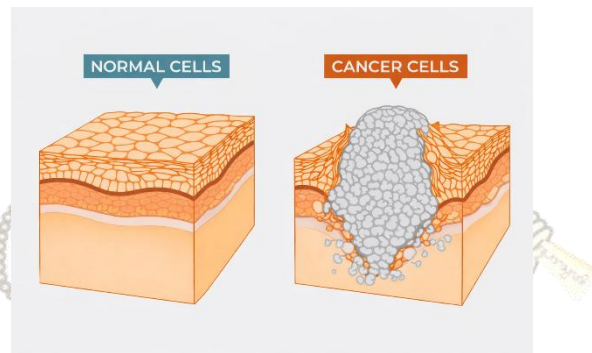
EGCG (Fernández *et al.*, 2020). EGCG menunjukkan berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, kardioprotektif, dan antikanker, dengan mekanisme utama melalui modulasi jalur sinyal kanker, induksi apoptosis, inhibisi proliferasi sel, dan pengurangan inflamasi serta kerusakan DNA (Noman *et al.*, 2025).

Teh putih merupakan varietas teh yang mengalami proses fermentasi minimal, sehingga mampu mempertahankan profil polifenol, termasuk EGCG, pada konsentrasi yang lebih tinggi dan dengan tingkat oksidasi yang lebih rendah dibandingkan teh hijau. Rata-rata kandungan EGCG pada teh putih lebih besar dibandingkan dengan rata-rata kandungan EGCG pada teh hijau yaitu sebesar $9,349 \pm 0,09\%$ berat basah dan pada teh hijau sebesar $8,037 \pm 0,05\%$ berat basah (Avicena *et al.*, 2023). Senyawa EGCG dapat memodulasi jalur pensinyalan terkait kanker, termasuk jalur yang berhubungan dengan proliferasi dan apoptosis, sehingga menjadikannya kandidat penting untuk penelitian terapeutik kanker. Penelitian terdahulu menyebutkan EGCG telah terbukti menghambat proliferasi sel kanker, salah satunya pada kanker kulit melanoma dalam percobaan menggunakan lini sel MCF-7, HT-29, dan UACC-375. Efektivitas pengobatan atau penggunaan sinergis EGCG juga didukung oleh sejumlah besar penelitian ilmiah baik secara *in vitro* maupun *in vivo* mengenai efek EGCG pada modulasi siklus sel dan induksi apoptosis tanpa memengaruhi sel normal (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Studi *in vitro* menunjukkan bahwa EGCG menghambat pertumbuhan sel melanoma, melalui penargetan aktivitas TRAF6 dan inhibisi jalur NF- κ B yang memicu apoptosis dan mengurangi metastasis. Studi *in vivo* pada model tikus dengan tumor melanoma juga mengonfirmasi bahwa EGCG secara signifikan menekan pertumbuhan tumor (Zhang *et al.*, 2016).

2.2 Kanker

Kanker merupakan penyakit keganasan yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel tubuh secara tidak terkendali dan abnormal, yang mampu menyerang jaringan sekitar serta menyebar ke bagian lain dari tubuh melalui proses metastasis.

Abnormalitas ini timbul akibat disregulasi pada mekanisme proliferasi sel yang berlebihan, gangguan proses apoptosis, atau kombinasi keduanya, sering kali dipicu oleh mutasi genetik pada onkogen, gen supresor tumor, dan jalur perbaikan DNA (Rahmawati *et al.*, 2021).



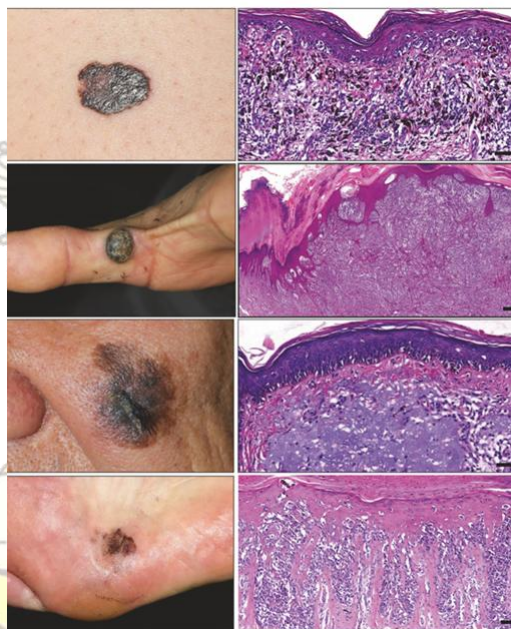
Sumber: National Cancer Institute, 2021

Gambar 2.2 Perbedaan Sel Normal dan Sel Kanker

Pada kondisi normal, sel-sel tubuh mengalami siklus pembelahan yang teratur untuk memperbarui jaringan, di mana sel yang rusak atau tua akan mengalami apoptosis untuk digantikan oleh sel baru, sehingga menjaga homeostasis. Namun, pada kanker, kerusakan regulasi ini menyebabkan akumulasi sel abnormal yang membentuk massa jaringan atau tumor. Tumor dapat bersifat jinak (*benign*) yakni tidak invasif atau ganas (*malignant*) bersifat invasif dan berpotensi menyebar. Proses transformasi sel normal menjadi sel kanker dikenal sebagai karsinogenesis atau onkogenesis, yang melibatkan tahap inisiasi (mutasi awal), promosi (proliferasi tak terkendali), dan progresi (invansi dan metastasis), dengan faktor risiko utama seperti paparan karsinogen lingkungan, gaya hidup, dan predisposisi genetik (Morana *et al.*, 2022; NCI, 2021).

2.3 Kanker Kulit Melanoma

Melanoma adalah kanker kulit yang dapat berkembang pada melanosit, sel pigmen kulit yang berfungsi sebagai penghasil melanin (Rekayasa *et al.*, 2022). Secara umum, melanoma diklasifikasikan menjadi empat jenis utama berdasarkan karakteristik histopatologisnya, yaitu melanoma penyebaran superfisial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligna, dan melanoma lentiginosa akral (Guo *et al.*, 2021).



Sumber: Guo *et al.*, 2021

Gambar 2.3 Karakteristik Melanoma

Kanker kulit melanoma merupakan jenis kanker kulit yang paling ganas dan berpotensi fatal, yang berasal dari sel-sel melanosit dan menyebar cepat ke jaringan sekitar serta organ lain melalui metastasis. Abnormalitas ini disebabkan oleh mutasi genetik pada sel melanosit yang mengganggu regulasi proliferasi sel, apoptosis, dan diferensiasi. Sering kali dipicu oleh paparan sinar ultraviolet (UV) dari matahari yang merusak DNA dan mengaktifkan onkogen seperti BRAF dan NRAS. Jalur pensinyalan utama yang berkaitan dengan perkembangan melanoma adalah jalur *mitogen-activated*

protein kinase (MAPK), yang memediasi reseptor tirosin kinase, yang mengakibatkan aktivasi RAS dan BRAF. Mutasi BRAF yang mengaktifkan merupakan peristiwa genetik somatik yang paling umum pada melanoma manusia, terjadi pada sekitar 50% pasien melanoma dan terutama ditandai oleh mutasi titik tunggal pada residu V600. Selain itu, mutasi pada NRAS dan KIT, yang berada di hulu BRAF, dapat berperan sebagai penggerak molekuler dalam perkembangan melanoma. Mutasi pada NRAS ditemukan hingga 20% pasien. Tumor ini berkaitan dengan paparan sinar matahari kronis dan tingkat pertumbuhan yang tinggi (DiPiro *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2025).

Pada kondisi normal, melanosit berfungsi untuk melindungi kulit dari radiasi UV melalui produksi melanin, dengan siklus sel yang terkontrol, namun pada melanoma, disregulasi ini menyebabkan pertumbuhan tak terkendali yang membentuk tumor invasif. Proses karsinogenesis pada melanoma melibatkan tiga tahap utama, yaitu inisiasi yang ditandai dengan mutasi DNA akibat paparan sinar ultraviolet (UV). Paparan ini berasal dari jenis radiasi UV yang berbeda yang bervariasi berdasarkan panjang gelombangnya, yaitu UVA (340 - 400 nm) dan UVB (280 - 320 nm), di mana UVB memiliki kemampuan lebih besar dalam menembus dermis kulit. Radiasi UVB sangat erat kaitannya dengan kerusakan DNA karena asam nukleat merupakan kromofor utama yang menyerap energi elektromagnetik ini, dengan puncak penyerapan sekitar 260 nm untuk DNA dan RNA. Hasil bersih dari interaksi UVB dengan DNA adalah produk foto pirimidin (6 - 4) pirimidon (6 - 4PP) dan dimer pirimidin siklobutana (CPD) antara situs pirimidin yang berdekatan (Sample & He, 2018). Kedua jenis produk foto tersebut merupakan aduk besar yang memengaruhi struktur spasial DNA, sehingga mengganggu stabilitas dan integritas materi genetik (Valdez-Salazar *et al.*, 2024). Kemudian tahap promosi pada melanoma ditandai oleh proliferasi sel yang berlebihan, yang dipicu oleh peningkatan faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF tidak hanya merangsang angiogenesis dan menyediakan suplai nutrisi bagi sel tumor, tetapi juga mendorong progresi penyakit melalui pengaktifan proses metastasis, termasuk *epithelial mesenchymal transition* (EMT) serta invasi matriks ekstraseluler. Mekanisme ini memungkinkan sel tumor

menjadi lebih migratif, invasif, dan resisten terhadap apoptosis, sehingga memperkuat kemampuan penyebaran kanker. Pada tahap ketiga, yaitu tahap progresi, melanoma mengalami perubahan molekuler dan fenotipik lanjutan yang membuat sel tumor semakin agresif (Mahaki *et al.*, 2025).

2.4 Pengobatan Kanker

Pengobatan pada kanker kulit melanoma dapat mencakup kombinasi pembedahan, terapi radiasi, atau agen antikanker sistemik (Chandra, 2021). Agen antikanker sistemik meliputi kemoterapi, *targeted therapy*, dan imunoterapi (DiPiro *et al.*, 2023). Kemoterapi merupakan pilihan yang paling sering digunakan pada pasien penderita kanker kulit stadium awal atau lanjut, kemoterapi dapat berperan dalam menghambat pertumbuhan kanker dengan membunuh sel-sel yang berkembang biak dengan cepat. Namun, kemoterapi konvensional tidak selektif terhadap target sel kanker sehingga menyebabkan kematian terhadap sel normal yang masih aktif membelah, munculnya efek samping yang lebih tinggi seperti mual, kelelahan, dan kerusakan jaringan sehat (Zhong *et al.*, 2021).

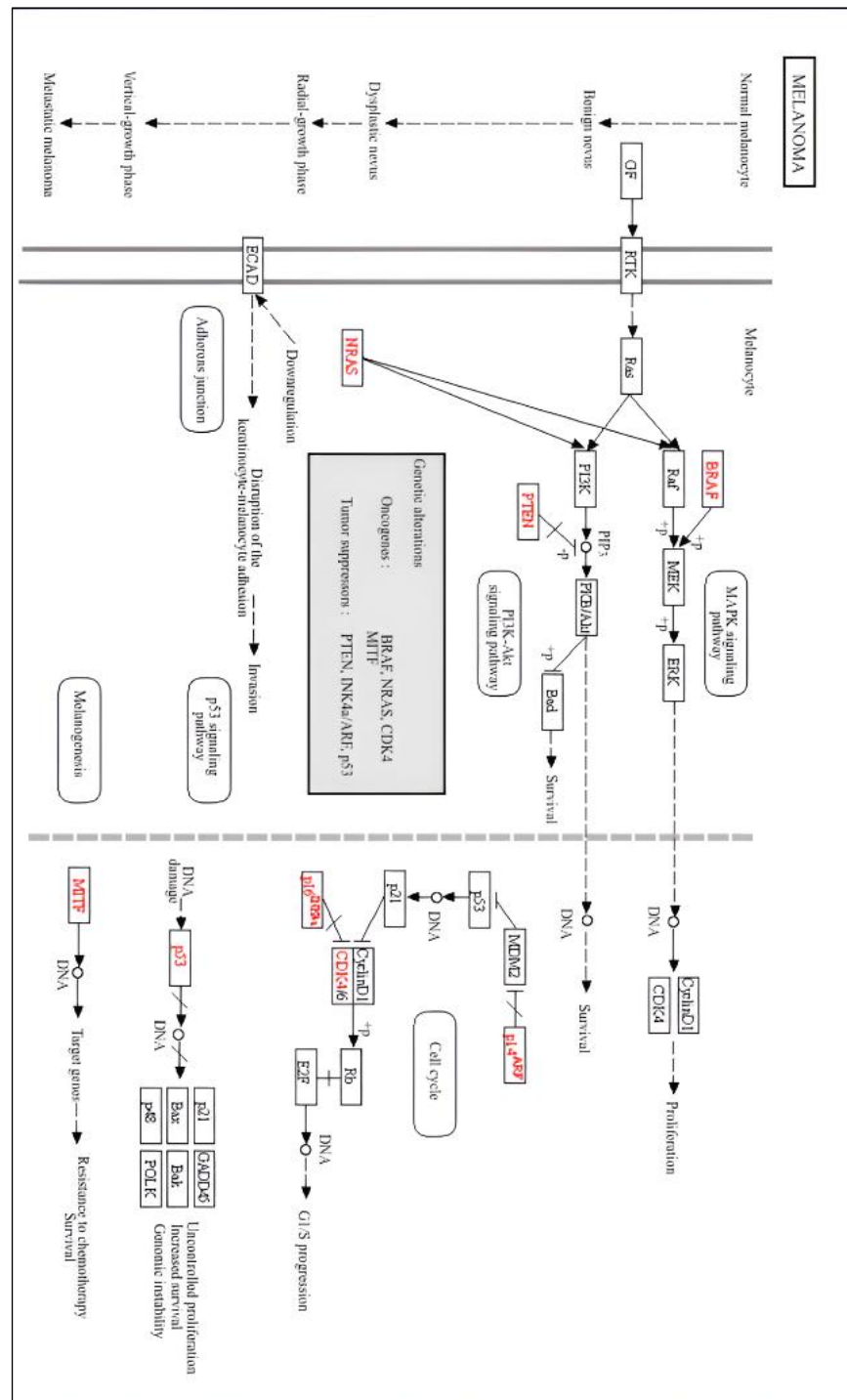
Penggunaan *targeted therapy* yang dikembangkan melalui pendekatan *in silico* memberikan manfaat pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif untuk menangani keterbatasan tersebut. Agen antikanker yang ditargetkan, termasuk inhibitor molekul kecil menghentikan perkembangan kanker dengan memblokir aktivitas intraseluler yang abnormal. Beberapa agen ini dapat menyebabkan kematian sel kanker dengan menginduksi apoptosis atau merangsang sistem imun untuk menghancurkan sel kanker (DiPiro *et al.*, 2023).

2.5 Target Molekuler Kanker Kulit Melanoma

Perkembangan melanoma diawali dari terjadinya gangguan pensinyalan pada sel melanosit akibat mutasi genetik yang menyebabkan aktivasi berlebihan pada jalur proliferasi, penurunan apoptosis, gangguan adhesi sel, serta resistensi terhadap stress dan kerusakan DNA. Dua jalur utama yang menjadi jalur pensinyalan melanoma

adalah MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan PI3K/AKT (*Phosphoinositide 3-kinase*) (Guo *et al.*, 2021).





Sumber: KEGG Pathway

Gambar 2.4 Jalur Pensinyalan Melanoma

Target molekuler melanoma melibatkan beberapa protein dalam patogenesis melanoma. Protein target molekuler yang digunakan diantaranya BRAF, ERK2, CDK4, dan AKT1.

2.5.1 *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF)*

Protein BRAF merupakan bagian dari jalur sinyal *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang berperan sebagai kinase serin/treonin, dan merupakan pusat patogenesis kanker kulit melanoma. Jalur MAPK dimulai ketika suatu sinyal dari luar sel menempel pada reseptor di permukaan sel, menyebabkan dimerisasi dan autofosforilasi reseptor serta pergantian GDP menjadi GTP pada protein RAS. Aktivasi ini memicu protein RAS berubah ke bentuk aktif, yang kemudian mengaktifkan protein BRAF. BRAF berperan meneruskan sinyal dengan mengaktifkan protein lain secara berurutan, yaitu MEK1/2 dan ERK1/2. ERK yang terfosforilasi akan mengatur ekspresi gen yang mengendalikan siklus sel dan pembelahan. Jika terjadi gangguan pada BRAF, maka dapat menyebabkan sel terus membelah tanpa kendali (Pelosi *et al.*, 2024). Oleh karena itu, BRAF merupakan salah satu target molekuler utama pada kanker kulit melanoma.

2.5.2 *Extracellular signal regulated kinase 2 (ERK2)*

Extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) merupakan protein lanjutan dari BRAF dan bagian dari jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Setelah ERK2 teraktivasi, sinyal diteruskan ke inti sel untuk mengaktifkan program transkripsi yang meningkatkan ekspresi *cyclin* D1 serta berbagai faktor pendukung kelangsungan hidup sel. *Cyclin* D1 selanjutnya mengaktifkan CDK4/6 yang memfosforilasi dan menonaktifkan RB1, sehingga mendorong sel memasuki fase S dan mengalami proliferasi. Selain itu, aktivasi ERK2 juga dapat melemahkan mekanisme pengendali pembelahan sel dengan mengaktifkan protein perantara p90RSK yang kemudian meningkatkan aktivitas MDM2. MDM2 berperan menurunkan kadar dan fungsi p53 yang seharusnya menghentikan siklus sel atau menginduksi kematian sel ketika terjadi kerusakan DNA. Penekanan fungsi p53 menyebabkan sel tetap melanjutkan

pembelahan meskipun berada dalam kondisi yang tidak aman. Aktivasi jalur ini secara terus-menerus dapat mendorong proliferasi sel yang tidak terkendali dan berkontribusi pada perkembangan kanker (Maik-Rachline *et al.*, 2019).

2.5.3 Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)

Cyclin-dependent kinase (CDK) merupakan protein yang berperan dalam mengatur siklus pembelahan sel dan menjaga pertumbuhan sel tetap seimbang. Kinase dependen siklin 4 dan 6 (CDK4/6) bersama dengan *cyclin* D mengatur kapan sel mulai membelah. Kompleks *cyclin* D-CDK4/6 berfungsi mendorong sel keluar dari fase G1 menuju fase S dengan memfosforilasi protein retinoblastoma (RB1) dan protein terkaitnya, RBL1 dan RBL2 sehingga melepaskan faktor transkripsi yang mengaktifkan program replikasi DNA dan proliferasi. Aktivitas kompleks *cyclin* D dengan CDK4/6 juga dikendalikan oleh inhibitor siklus sel seperti p16^{INK4A} yang menghambat aktivitas kinase dengan mencegah interaksi CDK4/6 dengan *cyclin* D. Dalam kondisi normal, mekanisme ini menjaga pembelahan sel tetap terkontrol. Namun pada kanker melanoma, *cyclin* D dan CDK4 mengalami aktivasi berlebihan dan menjadi tidak bergantung pada sinyal mitogenik, sehingga mendorong proliferasi sel tumor secara tidak terkendali (Fassl *et al.*, 2022).

2.5.4 Alpha threonine-protein kinase 1 (AKT1)

Alpha threonine-protein kinase (AKT) merupakan protein yang terlibat dalam jalur PI3K/AKT. Jalur pensinyalan PI3K/AKT memengaruhi siklus sel dengan memodulasi target hilirnya, sehingga mendorong proliferasi sel tumor. AKT memfosforilasi inhibitor kinase yang bergantung pada siklin dan mencegah p27 berpindah ke nukleus, sehingga melemahkan efek penghambatannya pada siklus sel dan secara langsung mendorong proliferasi sel tumor. Pensinyalan PI3K/AKT membuat sel kanker lebih sulit mati dengan menekan protein yang seharusnya memicu kematian sel (pro-apoptosis), mengurangi apoptosis jaringan, dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup sel kanker. AKT menghambat faktor pro-apoptosis Bad

dan procaspase-9 melalui fosforilasi dan meningkatkan faktor yang membantu sel tetap hidup (He *et al.*, 2021).

2.6 Studi Antikanker secara *In Silico*

In silico merupakan pendekatan komputasi yang menggabungkan berbagai teknik untuk menangkap, menganalisis, dan mensimulasikan data biologis dan farmakologis dari berbagai sumber. Metode ini digunakan untuk memahami mekanisme molekuler pada melanoma melalui pembuatan model digital dari protein target, molekul obat, dan interaksi antar keduanya. *In silico* memungkinkan peneliti untuk membuat prediksi tentang potensi efektivitas senyawa obat, menguji hipotesis tanpa eksperimen langsung, dan mempercepat proses penemuan obat.

Salah satu pendekatan yang dilakukan dalam upaya identifikasi protein target spesifik adalah studi *in silico* dengan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* mampu dalam memperkirakan interaksi metabolik serta menentukan orientasi optimal ligan terhadap reseptor protein, metode ini terbukti lebih efisien dari segi waktu bila dibandingkan dengan pendekatan eksperimental konvensional (Arjmand *et al.*, 2022). Pendekatan *in silico* juga digunakan untuk menilai potensi efektivitas obat, menilai toksisitas serta prediksi farmakokinetik obat (ADME) yang meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Alqahtani, 2017; Yang *et al.*, 2025).

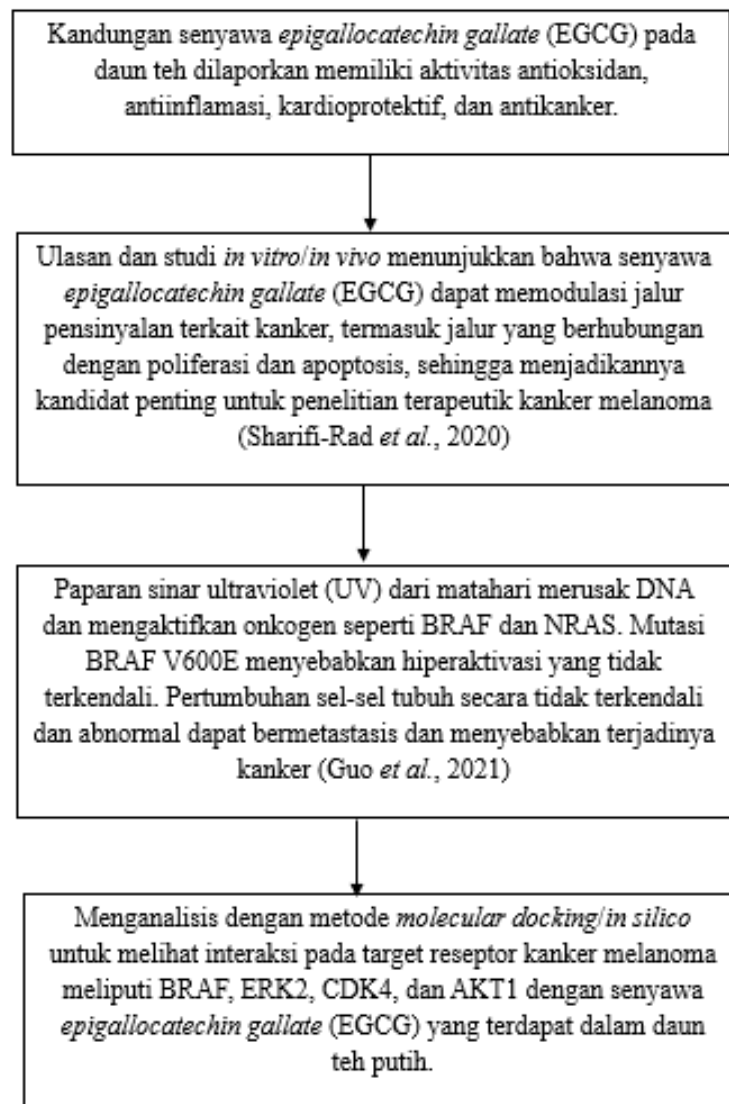
2.7 Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas

Prediksi profil farmakokinetik (ADME) dilakukan dengan melihat serangkaian parameter sifat farmakologis dan farmakodinamik dari senyawa kandidat obat, mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya. Tujuannya untuk mengevaluasi bagaimana suatu molekul tersebut akan diabsorpsi, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh, mengidentifikasi potensi toksisitas, dan membantu dalam optimasi struktur molekul obat. Salah satu parameter awal yang digunakan untuk menilai kelayakan obat oral adalah *Lipinski's Rule of Five*. *Lipinski's Rule of Five* bertujuan untuk menilai kesesuaian obat atau menentukan apakah senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan sifat fisik yang mungkin untuk dijadikan obat yang dapat diberikan secara per oral pada manusia. Aturan tersebut meliputi berat molekul < 500 g/mol, koefisien distribusi ($\log P$) < 5 , ikatan hidrogen donor < 5 , dan ikatan hidrogen akseptor < 10 . Jika terdapat pelanggaran lebih dari satu parameter, maka dinyatakan tidak memenuhi persyaratan *Lipinski's Rule of Five* (Prasiska Wulandari *et al.*, 2023).

Selain itu, bagian penting dari penelitian dan pengembangan obat adalah prediksi toksisitas obat, yang bertujuan untuk mengenali potensi bahaya sejak dini. *Toxicophore*, nama lain untuk peringatan struktural, adalah gugus fungsional atau substruktur molekuler yang terkait dengan efek biologis berbahaya. Dalam toksikologi komputasional, sinyal-sinyal ini sering digunakan untuk memprediksi potensi toksisitas kandidat obat (Abbood & Hussein, 2025). Prediksi toksisitas dilakukan dengan melihat *toxicophore* (toksisitas akut, karsinogenisitas genotoksik, karsinogenisitas non genotoksik, dan sensitisasi kulit), uji AMES, H-HT, DILI, toksisitas akut secara oral pada tikus, korosi dan iritasi pada mata, dan iritasi pada saluran pernapasan.

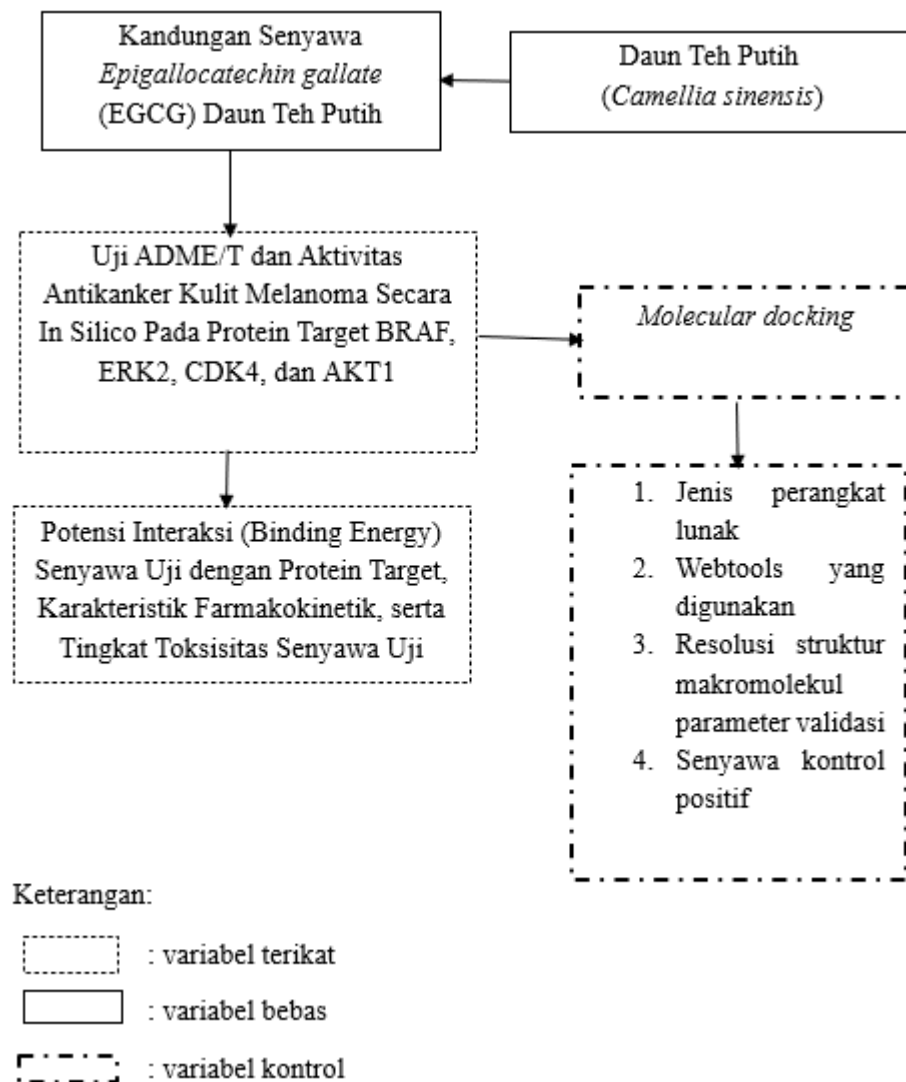
2.8 Kerangka Konseptual

2.8.1 Kerangka teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.8.2 Kerangka konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Hipotesis yang dapat disusun dari penelitian ini adalah:

1. Diduga senyawa *epigallocatechin gallate* dari daun teh putih (*Camellia sinensis*) dapat berikatan kuat terhadap protein BRAF, ERK2, CDK4 dan AKT1 yang berperan dalam kanker melanoma.
2. Diduga senyawa *epigallocatechin gallate* memiliki profil farmakokinetik (ADME) yang baik dengan toksisitas yang rendah secara *in silico*.

