

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kanker masih menjadi penyakit paling mematikan di Dunia. Pada tahun 2012 kanker telah menyebabkan kematian lebih dari 8 juta orang di Dunia dan 190 ribu orang di Indonesia (Ferlay *et al.*, 2013). Tingginya mortalitas kanker disebabkan oleh kompleksitas yang dimiliki kanker. Kanker mencakup lebih dari 200 penyakit yang berbeda yang disatukan oleh prinsip umum yaitu pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan kemungkinan metastasis. Karena sifatnya, kanker merupakan penyakit yang sulit diobati. Tetapi perkembangan pengobatan modern terhadap kanker tidak terbantahkan memperpanjang harapan hidup penderita kanker. Sayangnya pengobatan kanker yang umum digunakan pada pasien kanker seperti kemoterapi belum sepenuhnya bebas dari efek samping. Kemoterapi dapat mempengaruhi kelompok sel normal yang membelah dengan cepat seperti: sumsum tulang, saluran pencernaan dan folikel rambut. Menyebabkan efek samping yang umum ditemukan pada pasien kemoterapi seperti myelosuppression, mucositis dan alopecia. Pencarian akan pengobatan yang lebih efektif dan aman yang berupaya meningkatkan efisien dan biaya pengobatan kanker terus dilakukan.

Tumbuhan secara alami menghasilkan metabolit sekunder yang memiliki fungsi yang sangat beragam. Manusia telah sejak lama memanfaatkan kandungan senyawa-senyawa tersebut sebagai obat. Bahkan sebagian besar obat kanker komersil berasal dari bahan alam maupun pengembangannya. Bahan alam berpotensi dimanfaatkan sebagai obat antikanker karena cenderung memiliki toksisitas yang rendah dan aktivitas antikanker yang baik. Bahan alam kelompok fitosterol adalah salah satu bahan alam yang banyak terdapat pada makan dan juga berkhasiat antikanker. Senyawa golongan fitosterol mampu

mencegah metastasis dan secara selektif memicu apoptosis pada sel kanker (Awad *et al.*, 2001; Widodo *et al.*, 2010). Masih sangat banyak bahan alam yang

terdapat di alam yang belum sepenuhnya terkarakterisasi dan berpotensi dimanfaatkan sebagai obat kanker baru. Ciplukan (*Physalis angulata*) adalah tumbuhan asal Amerika Selatan yang banyak ditemukan di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Ciplukan telah dikenal oleh masyarakat Indonesia sejak lama dan secara tradisional dimanfaatkan sebagai obat antiinflamasi (Roosita *et al.*, 2008). Hidayat *et al.* (2016) menemukan bahwa Ciplukan berkerabat dekat dengan Aswagandha (*Withania somnifera*), tumbuhan yang telah dikenal memiliki khasiat antikanker. Hal tersebut mendukung pengujian secara *in vitro*, dimana ekstrak Ciplukan bersifat sitotoksik terhadap berbagai *cell line* karsinoma seperti (hepatoma), HeLa (cervix uteri), KB (nasopharynx), Colo-205 (colon) and Calu-1 (lung) dan leukemia seperti K562 (erythroleukemia), APM1840 (acute T lymphoid leukemia), KG-1 (acute myeloid leukemia) (Chiang, Jaw, & Chen, 1992; Chiang, Jaw, Chen, *et al.*, 1992a). Berdasarkan analisis kimia menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) ekstrak daun Ciplukan mengandung senyawa golongan fitosterol yaitu secosteroid Physalin D, F dan G (Aisyah, Dewi, Hidayat, & Priyandoko, tidak dipublikasi). Namun hingga saat ini mekanisme aksi molekulernya belum sepenuhnya dipahami dengan baik.

Pemahaman akan mekanisme aksi molekuler penting dilakukan karena berbagai alasan berikut: dapat membantu mengidentifikasi pasien mana yang paling mungkin merespons pengobatan contohnya trastuzumab hanya digunakan pada pasien kanker payudara HR2+, karena HR2 merupakan target senyawa tersebut, peneliti dapat membuat atau mencari senyawa yang memiliki struktur yang mirip dengan Physalin dan dengan harapan memiliki efek terapeutik yang sama, digunakan untuk menilai kemungkinan potensi Physalin dimanfaatkan dalam obat kombinatorial yang secara efektif menyebabkan apoptosis pada sel kanker.

Semakin berkembangnya basis data struktur senyawa kecil maupun struktur makromolekul memungkinkan elusidasi mekanisme aksi suatu senyawa dapat

dilakukan secara *in silico* menggunakan penambatan molekuler. Penambatan molekuler adalah metode yang memprediksi orientasi dari suatu molekul (ligan) ketika terikat dengan molekul lain (reseptor) untuk membentuk kompleks. Penambatan molekuler dapat secara cepat dan murah memprediksi senyawa yang bersifat aktif terhadap reseptor. Oleh karena itu, telah dilakukan prediksi target biologis senyawa Physalin D, F, G, berdasarkan data penambatan terhadap protein yang berkaitan dengan apoptosis dan proliferasi pada kanker menggunakan penambatan molekuler dan visualisasi molekuler.

## 1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana mekanisme aksi molekuler senyawa antikanker Physalin dari ekstrak Ciplukan berdasarkan analisis bioinformatik?

## 1.3. Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana tingkat afinitas senyawa Physalin terhadap protein penting pada kanker?
2. Bagaimana posisi senyawa Physalin terhadap protein penting pada kanker?
3. Bagaimana interaksi senyawa Physalin terhadap residu asam amino protein penting pada kanker?

## 1.4. Batasan Masalah

1. Physalin yang digunakan adalah Physalin D, F, dan G.
2. Protein yang digunakan adalah PI3KGC, AKT1, IKKB, PSMB5, KRAS, BRAF, MEK1, ERK2, CDK4
3. Analisis yang dilakukan adalah penambatan molekuler, visualisasi protein-ligan, dan analisis interaksi intramolekuler.

## 1.5. Tujuan Penelitian

**Satrio Haryo Benowo, 2018**

*ANALISIS BIOINFORMATIK SENYAWA ANTIKANKER PHYSALIN DARI EKSTRAK CIPLUKAN (Physalis angulata)*

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

Memprediksi mekanisme aksi molekuler senyawa antikanker Physalin dari ekstrak Ciplukan berdasarkan analisis bioinformatik

**Satrio Haryo Benowo, 2018**

*ANALISIS BIOINFORMATIK SENYAWA ANTIKANKER PHYSALIN DARI EKSTRAK CIPLUKAN (Physalis angulata)*

Universitas Pendidikan Indonesia | [repository.upi.edu](https://repository.upi.edu) | [perpustakaan.upi.edu](https://perpustakaan.upi.edu)

### 1.6. Manfaat

1. Sebagai dasar informasi pengujian *in vitro* interaksi molekuler Physalin D, F, dan G.
2. Sebagai dasar informasi kemungkinan pasien mana yang dapat merespon pengobatan menggunakan Physalin D, F, dan G.
3. Sebagai dasar informasi dalam pencarian atau pembuatan senyawa yang memiliki struktur yang serupa dengan Physalin D, F, dan G dengan harapan memiliki efek terapeutik yang sama.
4. Sebagai dasar informasi kemungkinan potensi Physalin D, F, dan G dimanfaatkan dalam obat kanker kombinatorial yang secara efektif menyebabkan apoptosis atau chemosensitizing.