

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Potensi dari sumber daya alam laut telah banyak dilaporkan memiliki bioaktivitas seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Organisme laut yang memiliki aktivitas antioksidan seperti spons *Aaptos aaptos* yang mengandung senyawa *aaptamine*, *benzo[de][1,6]naphthyridine alkaloid*<sup>1</sup>. Berbagai macam alga hijau seperti *Chlamydomonas*, *Chlorella*, dan *Haematococcus* memiliki kandungan senyawa *fucoxanthin* sebagai pigmen yang memiliki aktivitas antiinflamasi<sup>2</sup>. Spons laut *Trididemnum solidum* mengandung didemnin B yang berpotensi sebagai antikanker<sup>3</sup>.

Salah satu penelitian yang telah mengkaji ekstrak dan fraksi spons laut *Aaptos suberitoides* dan *Stylissa carteri* yang menunjukkan potensi anti kanker pada beragam sel kanker payudara dan kolon<sup>4-6</sup>. Namun demikian, eksploitasi berlebih terhadap spons laut dapat mengganggu keseimbangan ekosistem laut. Maka alternatif yang dapat dipertimbangkan adalah mikroorganisme simbiosis spons laut. Mikroorganisme simbiosis spons laut berasosiasi secara mutualisme dengan memproduksi senyawa yang membantu inangnya melawan organisme patogen<sup>7</sup>. Sebagai contoh, jamur *Setosphaeria sp.* simbiosis spons laut *Callyspongia sp.* yang mengandung senyawa 7-O-demethylmonocerin dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai *half-maximal inhibitory concentration* (IC<sub>50</sub> = 11.2 µg/mL). *Aspergillus europaeus* simbiosis spons laut *Xestospongia testudinaria*, menghasilkan enam turunan poliketida yang berbeda, dengan tiga benzofenon yang memiliki aktivitas antioksidan paling kuat (IC<sub>50</sub> = 1.7–5.4 µg/mL). Ekstrak miselium dan supernatan kultur *Aspergillus unguis* simbiosis spons *Agelas sp.* menunjukkan aktivitas yang signifikan terhadap anion superoksida. *Aspergillus terreus* simbiosis spons laut *Phakellia fusca*, diidentifikasi menghasilkan empat turunan butenolida dengan sifat antioksidan sedang (IC<sub>50</sub> = ~14–36 µg/mL) dan berpotensi dalam bidang kosmesetikal<sup>8</sup>

Berbagai cara dilakukan untuk mendapatkan senyawa yang berpotensi sebagai antikanker sehingga dapat digunakan dalam *targeted therapy* khususnya kanker payudara. *Targeted therapy* merupakan salah satu metode pengobatan kanker menggunakan senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran kanker dengan cara mengganggu molekul spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker<sup>9</sup>. Agen untuk terapi target pada umumnya adalah molekul berukuran kecil atau antibodi monoklonal. Molekul kecil dapat lebih mudah masuk ke dalam sel untuk mentarget molekul protein yang berada di dalam sel seperti

senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat pada bahan alam dan berperan sebagai bioaktif yang digunakan dalam pengobatan<sup>10</sup>. Salah satu metode pencarian senyawa untuk terapi target adalah dengan *untargeted metabolomic* melalui *virtual screening* yang dikombinasikan dengan *moleculer docking*. Metode metabolomik non-target merupakan salah satu metode yang efektif dalam mengidentifikasi kandungan metabolit di dalam sampel biologis kompleks menggunakan alat *Mass Spectrometry* (MS) dan tandem MS, yang dikombinasikan dengan *Liquid Chromatography* (LC) atau *Gas Spectrometry* (GC) dan telah digunakan untuk identifikasi kandungan metabolit sekunder dari berbagai spesies *Xestospongia* dengan perbedaan yang signifikan.<sup>11</sup> Selanjutnya yaitu metode *in silico* menggunakan *moleculer docking* yang bertujuan untuk memprediksi interaksi antara molekul senyawa ligan dan protein target yang berperan dalam jalur pensinyalan kanker<sup>12</sup>.

Pada kanker payudara, beragam jalur pensinyalan dalam terapi target protein reseptor diantaranya adalah *Kelch-like ECH-associated protein 1-Nuclear factor erythroid 2-related* (Keap1-Nrf2). Jalur pensinyalan Keap1-Nrf2 memiliki peran penting dalam mengaktifkan mekanisme perbaikan antioksidatif yang terjadi karena *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sebagai dampak dari stres oksidatif atau kerusakan selular, akan terjadi modifikasi pada Keap1 yang menyebabkan Nrf2 terlepas dari Keap1 dan mengalami hiperaktivasi kemudian bermigrasi ke inti sel, lalu Nrf2 berikatan dengan *Antioxidant Response Element* (ARE), yang merupakan urutan DNA dan ditemukan pada gen-gen yang terlibat dalam pertahanan antioksidan dan detoksifikasi. Pengikatan Nrf2 pada ARE mengaktifkan enzim antioksidan dan detoksifikasi seperti *Heme Oxygenase-1* (HO1). Peningkatan respon antioksidan, detoksifikasi, regulasi glutathion, hiperaktivasi Nrf2 dalam sel kanker dapat membantu melindungi sel kanker dari stres oksidatif dan kerusakan ROS. Kondisi ini dapat memberikan keuntungan sel kanker dengan memungkinkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel kanker bahkan dalam kondisi lingkungan yang merusak sehingga Keap1 dan Nrf2 harus dihambat agar sel kanker dapat mengalami apoptosis<sup>13-16</sup>.

Oleh karena itu, penelitian ini pertama kali dilaporkan dengan dilakukan uji *in vitro* terhadap ekstrak jamur *Aspergillus unguis* simbiosis laut *Aaptos suberitoides* dengan pendekatan *metabolomic profiling* menggunakan LC-MS/MS, uji profil fitokimia, uji antioksidan dengan metoda DPPH, dan uji *in silico* dengan simulasi *docking*, ADME, dan bioavailabilitas yang bertujuan melihat interaksi antara protein target dengan senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai molekul obat kanker payudara jalur pensinyalan Keap1-Nrf2.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apa saja senyawa-senyawa metabolik sekunder ekstrak metanol jamur *A. unguis* simbion spons laut *A. suberitoides* yang berpotensi sebagai obat antikanker berdasarkan data hasil identifikasi LC-MS/MS?
2. Bagaimana kemampuan senyawa-senyawa dari ekstrak metanol jamur *A. unguis* simbion spons laut *A. suberitoides* yang berpotensi sebagai reseptor antagonis Keap1-Nrf2 pada terapi target kanker payudara?
3. Bagaimana aktivitas antioksidan ekstrak metanol jamur *A. unguis* simbion spons laut *A. suberitoides*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Penapisan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai obat antikanker dari ekstrak metanol jamur *A. unguis* simbion spons laut *A. suberitoides* dengan LC-MS/MS.
2. Menentukan secara *in silico* kemampuan senyawa-senyawa dari ekstrak metanol jamur *A. unguis* simbion spons laut *A. suberitoides* yang berpotensi sebagai reseptor antagonis Keap1-Nrf2 pada terapi target kanker payudara.
3. Menentukan bioaktivitas antioksidan ekstrak metanol *A. unguis* dengan metode DPPH.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan berkontribusi memberikan informasi kandungan metabolik sekunder pada ekstrak jamur *A. unguis* simbion spons laut *A. suberitoides* dan interaksinya terhadap protein reseptor HO1 dan Keap1 pada jalur pensinyalan Keap1-Nrf2 terhadap sel kanker payudara sehingga dapat menghemat biaya dan waktu yang diperlukan dalam pengembangan dan penemuan desain obat berbasis struktur pada penyakit kanker payudara.

