

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia, menyebabkan sekitar 10 juta kematian global pada tahun 2020. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum di antara wanita dan menyebabkan kematian yang signifikan¹. Faktor-faktor seperti struktur populasi, gaya hidup, faktor genetik, dan lingkungan berkontribusi pada perkembangan kanker payudara yang memiliki tingkat insiden, mortalitas, dan keberlangsungan hidup yang bervariasi di berbagai negara². Teknologi mikro-larik DNA telah membantu mengklasifikasikan kanker payudara menjadi beberapa subtype, termasuk triple negative breast cancer (TNBC)^{3,4}, yang menyumbang sekitar 15% sampai 20% dari semua karsinoma payudara. Pengobatan kanker payudara meliputi terapi radiasi, terapi sistemik, dan operasi⁵.

Terapi target molekular adalah terapi sistemik yang menggunakan obat atau zat tertentu untuk menargetkan molekul kanker dengan tujuan menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel. Target terapi dipilih berdasarkan faktor pertumbuhan, persinyalan molekul, siklus sel, apoptosis, dan angiogenesis. Simulasi komputasi seperti molecular docking digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul dan protein target⁶. Metode ini membantu desain obat dengan pendekatan struktural untuk mengidentifikasi ligan molekul yang sesuai⁷.

Dalam molecular docking, informasi tentang struktur kimia molekul target diperoleh melalui teknik seperti kristalografi sinar-X atau resonansi magnetik inti (NMR). Jika struktur eksperimental tidak tersedia, teknik permodelan molekul seperti docking homologi atau metode pemodelan dapat digunakan. Setelah struktur molekul ditentukan, perhitungan komputasional dilakukan untuk memprediksi interaksi antara molekul target dan molekul pengikat. Metode docking melibatkan berbagai pendekatan, termasuk docking berbasis struktur, grid-based docking, dan dinamika molekul⁸. Perhitungan energi digunakan untuk memperkirakan stabilitas kompleks dan afinitas antara molekul target dan molekul pengikat, yang mempengaruhi probabilitas berikatannya secara efektif⁹. Molecular docking memiliki keunggulan dalam kemampuannya untuk memprediksi interaksi molekuler, mendukung permodelan dan penemuan obat, serta menghemat waktu dan biaya. Namun, kelemahan dalam *molecular docking* meliputi keterbatasan

akurasi prediksi, ketergantungan pada informasi struktur kimia yang akurat, serta keterbatasan dalam mengatasi fleksibilitas dan dinamika molekul¹⁰.

Berbagai produk dari alam memiliki struktur senyawa yang menarik dalam penemuan obat, sehingga lebih dari 70% antibiotik dan 60% obat anti kanker dalam penggunaan klinis berasal dari alam^{11,12}. Salah satu hasil alam penyumbang senyawa anti kanker adalah spons laut, ekstrak dan fraksi spons laut *Aaptos suberitoides* menunjukkan potensi anti kanker pada beragam sel kanker payudara dan kolon¹³⁻¹⁵. Namun demikian, eksploitasi berlebih terhadap spons laut dapat mengganggu ketersediaan hayati. Maka alternatif yang dapat dipertimbangkan adalah jamur simbiosis spons. Jamur simbiosis spons berasosiasi secara mutualisme dengan memproduksi senyawa yang membantu inangnya salah satu dengan melawan organisme patogen¹⁶. Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan isolasi dua senyawa dari jamur (*Aspergillus unguis*) yang diduga memiliki aktivitas anti kanker payudara dan telah diuji secara *in vitro* dengan nilai sitotoksitas yang cukup baik dengan nilai IC₅₀ 30.64¹⁷. Namun, belum dipelajari mekanisme kerja senyawa secara molekular dalam menargetkan protein penting untuk terapi TNBC.

Pengobatan TNBC yang umum digunakan berupa terapi sistemik (kemoterapi) akan tetapi terapi ini sering mengalami resistensi sehingga menyebabkan kekambuhan sehingga dilakukan pendekatan lain dengan target molekular dengan berbagai protein target seperti *poly (ADP-ribose)* (PARP) yang telah teruji secara klinis, selain PARP protein target lain seperti CDK4/6, VEGFR dan EGFR yang memiliki berbagai interaksi sebagai terapi target TNBC³. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan uji *in silico* dengan simulasi molekular *docking* yang bertujuan menentukan interaksi senyawa dengan protein target yang berpotensi sebagai molekul obat untuk terapi TNBC.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka diperoleh rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi dari dua senyawa isolat dengan protein reseptor PARP, CDK4/6, VEGFR dan EGFR untuk terapi TNBC?
2. Apakah senyawa isolat berpotensi menjadi inhibitor protein reseptor PARP, CDK4/6, VEGFR dan EGFR untuk terapi TNBC?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Memprediksi jenis interaksi antara senyawa isolat dengan protein reseptor PARP, CDK4/6, VEGFR dan EGFR untuk terapi TNBC
2. Menentukan potensi senyawa isolat sebagai inhibitor target protein reseptor PARP, CDK4/6, VEGFR dan EGFR untuk terapi TNBC.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kemampuan senyawa isolat dari jamur simbiosis laut sebagai inhibitor target protein reseptor untuk TNBC sehingga dapat membantu untuk menghemat biaya dan waktu yang diperlukan untuk pengembangan dan penemuan desain obat berbasis struktur.

