

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia yang menyebabkan hampir 10 juta kematian pada tahun 2020 (1). Jumlah kasus dan kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat secara signifikan, sejalan dengan penambahan jumlah penduduk, penuaan masyarakat, dan perubahan gaya hidup yang dapat meningkatkan risiko terkena kanker. Permasalahan ini memberikan dampak yang signifikan mengingat konsekuensi kanker terhadap berbagai aspek kehidupan (2).

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali, invasi jaringan lokal, dan mampu menyebar ke organ-organ di sekitarnya (3). Kanker yang paling umum terjadi pada tahun 2020 diantaranya kanker payudara, kanker paru-paru, kanker kolorektal, kanker prostat, kanker kulit, dan kanker perut (1). Kanker paru-paru menjadi penyebab utama kematian akibat kanker, dengan perkiraan 1,8 juta kematian (18%) (4). Studi epidemiologi terbaru menemukan bahwa penggunaan tembakau, paparan radon, polusi udara di dalam dan di luar ruangan, paparan pekerjaan yang relatif berbahaya, kerentanan keturunan, paparan radiasi, dan pola makan yang tidak seimbang bertanggung jawab atas meningkatnya insiden kanker paru-paru (5).

Meskipun pembedahan, kemoterapi, radioterapi dan obat-obatan yang ditargetkan telah mencapai kemajuan besar dalam pencegahan dan pengobatan kanker paru-paru, tingkat kematian pasien masih sangat tinggi. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa obat-obatan herbal adalah sumber yang baik dalam penemuan obat baru, dan penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa banyak ekstrak yang diisolasi dari tanaman memiliki potensi untuk pencegahan atau pengobatan kanker paru-paru (6). Indonesia kaya akan tanaman obat yang telah digunakan oleh penduduknya secara turun-temurun untuk mengobati penyakit. Salah satunya adalah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang merupakan tanaman

obat dalam sistem pengobatan tradisional untuk menyembuhkan banyak masalah kesehatan, salah satunya sebagai antikanker (7).

Komponen utama yang terdapat pada manggis terdiri dari santon, benzofenon, flavonoid, dan antosianin. Manggis yang kaya akan santon memiliki sifat antikanker yang mampu menginduksi apoptosis terhadap beberapa sel (8). Zhang dkk. melaporkan bahwa  $\alpha$ -Mangostin dapat menginduksi apoptosis pada *Non-small Cell Lung Cancer* (NSCLC) melalui modulasi rasio Bax/BCL-2 dan juga diketahui dapat menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada beberapa sel kanker (9). Shih dkk. melaporkan bahwa  $\alpha$ -Mangostin memiliki efek sitotoksik terhadap sel A549 yang dapat menekan ekspresi MMP-2/MMP-9 yang diinduksi phorbol 12-myristate 13-asetat melalui jalur pensinyalan  $\alpha\beta3$  Integrin/FAK/ERK dan NF- $\kappa$ B pada sel adenokarsinoma A549 paru-paru manusia (10). Kaomongkolgit dkk. juga melaporkan bahwa ROS yang dihasilkan  $\alpha$ -Mangostin pada sel A549 lebih tinggi 6 kali lipat dibandingkan dengan sel yang tidak diberi perlakuan (11).

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Seo dkk. melaporkan bahwa senyawa mangosenone F menunjukkan sitotoksitas yang tinggi pada sel NCI-H460 diantaranya dapat menginduksi apoptosis melalui generasi ROS dan melalui jalur MAPK, serta dapat menekan tumorigenisitas pada tikus (12). Selain itu, Ku dkk. melaporkan bahwa senyawa maclurin memberikan efek antimetastasis seperti penghambatan migrasi sel kanker dan invasi melalui aktivitas antioksidan pada NSCLC (13).

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, belum ada dilaporkan senyawa-senyawa lain dalam Manggis yang memiliki efek terhadap kanker paru-paru. Selain itu, mekanisme sinergis dari *multi-compound* yang ditemukan pada *G. mangostana* L. terhadap kanker paru-paru masih belum jelas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi mekanisme dan menemukan senyawa aktif *G. mangostana* L. yang potensial terhadap kanker paru-paru dan melihat interaksi antara protein-protein targetnya menggunakan pendekatan *network pharmacology*.

Protein adalah komponen utama organisme hidup dan kelas molekul yang sangat penting dalam setiap proses seluler (14). Fungsional protein tidak berjalan secara independen, tetapi saling terhubung dengan protein lain melalui interaksi

antara simpul-simpul protein (15). Interaksi suatu protein dengan protein lainnya dikenal dengan istilah *Protein-protein Interaction* (PPI) (14). Jaringan PPI ini telah dibangun dari metode-metode eksperimental, namun metode-metode ini dinilai lebih mahal dan memakan waktu yang cukup lama meskipun akurasi relatif tinggi. Oleh karena itu, digunakan metode komputasi atau *in silico* untuk mempersempit rentang skrining dan meningkatkan keberhasilan identifikasi PPI (16).

Pendekatan *network pharmacology* telah digunakan untuk mempelajari jalur “senyawa-protein/gen-penyakit,” yang mampu menggambarkan kompleksitas di antara sistem biologis, obat-obatan, dan penyakit dari perspektif jaringan (17). Berbeda dengan prinsip pengembangan obat tradisional “satu obat-satu target,” *network pharmacology* digunakan untuk menjelaskan mekanisme molekuler suatu tanaman dengan menyelidiki efek atau intervensi obat pada penyakit berdasarkan sinergi obat multi-target. Pendekatan *network pharmacology* untuk senyawa aktif yang berasal dari obat-obatan tradisional memberikan pemahaman baru tentang hubungan antara senyawa, target terapeutik, dan penyakit secara keseluruhan dengan mengungkapkan potensi dari senyawa aktif tersebut (18).

Dalam penelitian ini, penerapan *network pharmacology* dilakukan untuk menyelidiki senyawa aktif dari *G. mangostana* L. sebagai antikanker dan kemungkinan mekanismenya serta efek sinergisme yang dihasilkan dari berbagai senyawanya. Diawali dengan perolehan senyawa kimia dan protein target dari *G. mangostana* L. Selanjutnya, protein target yang tumpang tindih dengan anotasi gen yang terkait kanker paru-paru dianggap sebagai protein target untuk menganalisis sifat antikanker. Setelah itu, dilakukan analisis pengayaan jalur untuk mengungkapkan mekanisme senyawa yang paling potensial. Selanjutnya dilakukan analisis *molecular docking* untuk memvalidasi interaksi antara senyawa dan target potensial, serta melakukan analisis *molecular dynamics* untuk melihat kestabilan senyawa terbaik yang didapat dari hasil *molecular docking*.

Penelitian ini akan memberikan kontribusi yang signifikan terhadap penelitian lebih lanjut dan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam terkait potensi dan mekanisme kerja senyawa aktif dari *G. mangostana* L., sehingga dapat membantu pengembangan obat baru yang lebih efektif dan aman. Diharapkan

penelitian ini dapat memberikan informasi baru tentang potensi buah manggis terhadap kanker paru-paru.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif dari *Garcinia mangostana* L. memiliki interaksi dengan protein pada sel kanker paru-paru jika ditinjau menggunakan *network pharmacology*?
2. Apakah analisis *Gene Ontology* dan KEGG pada kluster signifikan dari target terkait kanker paru-paru dapat mengidentifikasi peran biologis dan fungsi molekuler dalam interaksi *network pharmacology*?
3. Apakah hasil dari *network pharmacology* dapat divalidasi dengan *molecular docking*?
4. Apakah hasil dari analisis *molecular docking* dapat divalidasi kestabilannya dengan *molecular dynamics simulations*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui senyawa aktif dari *Garcinia mangostana* L. yang diprediksi memiliki interaksi dengan protein pada sel kanker paru-paru jika ditinjau menggunakan *network pharmacology*.
2. Melakukan analisis *Gene Ontology* dan KEGG pada kluster signifikan dari target terkait kanker paru-paru untuk mengidentifikasi peran biologis dan fungsi molekuler dalam interaksi *network pharmacology*.
3. Melakukan *molecular docking* untuk memvalidasi hasil dari *network pharmacology*.
4. Melakukan *molecular dynamics simulations* untuk memvalidasi kestabilan hasil *molecular docking*.