

# BAB I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker adalah gangguan sel kronis atau penyakit mematikan yang ditandai oleh ketidakmampuan sel untuk mati dan pembelahan sel yang tidak terkendali. Sel kanker dapat bersifat invasif, agresif, dan metastatik, dan umumnya menyebar ke berbagai organ<sup>1</sup>. Salah satu jenis kanker yang paling umum terjadi pada kalangan wanita adalah kanker payudara. Berdasarkan data dari Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) yang dirilis oleh World Health Organization (WHO) pada tahun 2020, menunjukkan bahwa kanker payudara menduduki peringkat kelima dalam kematian akibat kanker, sehingga diperlukan pengembangan dan penerapan strategi yang efektif untuk mengobati kanker payudara guna meningkatkan hasil pengobatan dan kualitas hidup pasien.

Salah satu strategi untuk mengobati kanker adalah terapi target, yaitu jenis pengobatan kanker yang menggunakan obat-obatan yang dirancang untuk “menargetkan” sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan memiliki potensi besar sebagai agen terapi target dalam pengobatan kanker<sup>2</sup>. Beberapa senyawa metabolit sekunder memiliki kemampuan untuk secara spesifik menghambat jalur molekuler tertentu yang penting dalam perkembangan kanker. Misalnya, flavonoid dan terpenoid dapat menghambat enzim atau reseptor tertentu yang terlibat dalam proliferasi sel kanker. Oleh karena itu, menemukan senyawa kandidat obat dengan efek samping minimal melibatkan penjelajahan bahan alami, khususnya tumbuhan<sup>3</sup>. Indonesia memiliki banyak tumbuhan herbal dengan potensi sebagai agen terapi target, salah satunya adalah tumbuhan dari genus *Piper*.

Banyak penelitian telah melaporkan bahwa fitokimia yang diisolasi dari tanaman dengan genus *Piper* adalah agen biologis yang kuat dengan sifat antikanker<sup>4</sup>. Komponen fitokimia utama dari genus ini adalah alkaloid, seperti piperin, piperolein, dan piperlonguminin<sup>5</sup>. Salah satu tanaman dari genus *Piper* adalah *Piper porphyrophyllum* yang merupakan tanaman endemik Malaysia dan dikenal secara lokal sebagai 'lada hutan, sireh rimau, kerakap rimau, dan akar bugu'. *Piper* liar dengan daun ungu dan bercak ini konon efektif melawan kusta, sakit perut pada anak-anak, dan berbagai penyakit kulit<sup>6,7</sup>. Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan isolasi senyawa dari *Piper porphyrophyllum* yaitu senyawa 5,7-Dimethoxyflavone dan telah diuji sitotoksitas senyawa tersebut terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai IC<sub>50</sub> 9,94 µg/mL<sup>8</sup>.

Flavonoid telah terbukti memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk aktivitas antiinflamasi, antikanker, dan antioksidan pada berbagai jenis sel patologis. Namun, salah satu kendala utama dalam penggunaan flavonoid sebagai agen terapeutik adalah bioavailabilitas yang rendah. Metilasi flavonoid telah terbukti meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitasnya. 5,7-Dimethoxyflavone (DMF), suatu bentuk chrysin yang telah dimetilasi, adalah senyawa utama yang diekstraksi dari *Kaempferia parviflora*, yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di Thailand. Selain itu, efek toksik DMF belum dilaporkan berdasarkan penelitian sebelumnya<sup>9</sup>.

Banyak penelitian telah melaporkan efek antitumorigenik DMF pada berbagai jenis kanker. DMF telah terbukti memicu apoptosis dalam sel-sel karsinoma hepatoseluler dan leukemia<sup>10</sup>. DMF juga menunjukkan efek antiproliferatif dan apoptosis pada sel endometriosis manusia. DMF mengatur beberapa jalur pensinyalan pada dua lini sel endometriosis, termasuk inaktivasi jalur PI3K/AKT, yang mengakibatkan berkurangnya proliferasi sel. Di sisi lain, DMF mengaktifkan jalur stres ER dan respons stres MAP kinase, yang berhubungan dengan kematian sel apoptosis pada garis sel endometriosis manusia<sup>11</sup>. Akan tetapi, mekanisme kerja senyawa 5,7-Dimethoxyflavone secara molekular dalam menarget protein penting untuk terapi target kanker payudara belum dipelajari.

Aktivitas antikanker senyawa 5,7-Dimethoxyflavone (DMF) dapat dianalisis menggunakan metode *molecular docking* untuk menilai kemampuannya mengikat protein target yang berperan penting pada kanker payudara dan menilai potensinya sebagai agen antikanker. *Molecular docking* dapat mendukung penemuan, desain, dan pengembangan obat dan nutrasetikal baru yang dimulai dengan fraksi bioaktif dari ekstrak tanaman. Simulasi komputasi dapat memprediksi interaksi molekular antara ligan dan makromolekul, menentukan konformasi ikatan, memprediksi energi pengikatan, serta mendeteksi sisi pengikatan ligan terhadap protein target yang digunakan<sup>12</sup>.

Pada penelitian ini ditentukan secara *in silico* aktivitas antikanker senyawa isolat dari *Piper porphyrophyllum* yaitu 5,7-Dimethoxyflavone terhadap beberapa protein target yang berperan pada proliferasi dan apoptosis sel kanker payudara yaitu Estrogen Receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), CDK 4/6, CDK2, dan Bcl-xL dengan metode *molecular docking* yang bertujuan untuk menentukan interaksi senyawa dengan protein target dan menentukan potensinya sebagai molekul obat untuk terapi target kanker payudara.

## 1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana interaksi senyawa 5,7-Dimethoxyflavone dengan protein target ER $\alpha$ , CDK 4/6, CDK2, dan Bcl-xL?
2. Apakah senyawa 5,7-Dimethoxyflavone berpotensi menjadi inhibitor protein ER $\alpha$ , CDK4/6, CDK2, dan Bcl-xL untuk terapi target kanker payudara?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Menentukan interaksi antara senyawa 5,7-Dimethoxyflavone dengan protein target yaitu ER $\alpha$ , CDK 4/6, CDK2, dan Bcl-xL.
2. Menentukan potensi senyawa 5,7-Dimethoxyflavone sebagai inhibitor protein ER $\alpha$ , CDK 4/6, CDK2, dan Bcl-xL untuk terapi target kanker payudara.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kemampuan senyawa isolat dari *Piper porphyrophyllum* yaitu 5,7-Dimethoxyflavone sebagai inhibitor protein ER $\alpha$ , CDK 4/6, CDK2, dan Bcl-xL untuk terapi target kanker payudara sehingga dapat membantu untuk menghemat biaya dan waktu yang diperlukan untuk pengembangan dan penemuan desain obat berbasis struktur.

