

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang diakibatkan oleh sel atau jaringan abnormal yang bersifat ganas (Hanahan, 2022). Salah satu organ yang menjadi tempat berkembangnya sel kanker adalah paru-paru. Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) pada tahun 2020, kanker paru-paru merupakan penyebab kematian paling utama akibat kanker dengan 2.206.771 kasus atau setara 11,4% dari keseluruhan jenis kanker (Sung *et al.*, 2021). Insiden kanker paru-paru di Indonesia pada tahun 2020 tercatat sebanyak 34.783 kasus atau setara 8,8% dari keseluruhan kasus kanker yang menunjukkan bahwa karsinoma paru termasuk dalam urutan 3 besar jenis karsinoma terbanyak di Indonesia, setelah kanker payudara dan kanker serviks (Kemenkes RI, 2019b). Berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2018, prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk, meningkat dari tahun 2013 sebesar 1,4 per 1000 penduduk. Prevalensi penderita kanker paru-paru di Provinsi Sumatera Barat yaitu 2,4 per 1000 penduduk atau berada di peringkat dua secara nasional (Kemenkes RI, 2019a).

Kanker paru-paru secara histopatologi terbagi atas *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non small cell lung cancer* (NSCLC) (Inamura, 2017). NSCLC adalah kanker paru-paru epitel yang paling umum terjadi dibandingkan kanker paru-paru sel kecil (SCLC), terhitung sekitar 85% kasus dari seluruh jenis kanker paru-paru. NSCLC mencakup berbagai jenis kanker paru-paru, terutama adenokarsinoma (40%), karsinoma sel skuamosa (SCC) (25-30%), dan karsinoma sel besar (LCC) (5-10%) (Clark & Alsubait, 2023; Husain *et al.*, 2017; Travis *et al.*, 2015).

Kanker paru-paru dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti usia, jenis kelamin, genetik, kebiasaan merokok, dan riwayat Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Selain faktor tersebut, paparan bahan kimia karsinogenik dan logam berat, seperti gas radon, asbestos, arsenik, kromium, berilium, dan nikel, juga sangat meningkatkan risiko kanker paru-paru (Alduais *et al.*, 2023). Faktor-faktor tersebut akan diikuti gangguan proliferasi sel pada organ paru meliputi faktor pertumbuhan, reseptor faktor pertumbuhan, serta faktor transkripsi DNA. Mutasi pada DNA sel somatik yang terjadi sebelum atau selama replikasi dapat menyebabkan perubahan

genom, dan akumulasi mutasi ini dapat menjadi dasar terbentuknya sel kanker (Kemenkes, 2018). Gen penyebab kanker paru jenis NSCLC yang terlibat dalam mutasi gen sel somatik seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Kirsten Rat Sarcoma* (KRAS), *Echinoderm Microtubule-Related Protein-Like 4-Anaplastic Limfoma Kinase* (EML4-ALK), *Kinesin Family Member 5B Gene and the Rearranged During Transfection* (KIF5B-RET), dan *MET Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase* (MET) dapat dengan mudah bermutasi ketika adanya pemicu yang mengubah proto-onkogen menjadi onkogen. Gen yang mengalami mutasi akan membawa sifat onkogen hingga terbentuk produk protein yang mempengaruhi mekanisme kanker paru-paru (Robot *et al.*, 2021).

Mayoritas pasien penyintas kanker paru adalah pasien NSCLC stadium awal (stadium I dan II) yang ditangani melalui pembedahan (Malhotra *et al.*, 2019). Prognosis pasien dengan penyakit lanjut, seperti stadium IIIB atau stadium IV, buruk dan kurang dari 5%. Secara keseluruhan, pasien kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) memiliki prognosis yang buruk dan kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival* (OS)) 5 tahun yang rendah, sekitar 17,4% (Araghi *et al.*, 2023; Garcia-Campelo *et al.*, 2015; Majeed *et al.*, 2021). Pada awal abad ke-20, pembedahan adalah satu-satunya metode pengobatan yang digunakan. Banyak pasien yang menerima pembedahan mengalami metastasis jauh atau kekambuhan lokal. Kemudian, terapi yang paling umum digunakan untuk pengobatannya adalah kemoterapi. Namun, tingkat kelangsungan hidup pasien yang diobati dengan terapi ini sangat rendah, hanya sekitar 29%. Efeknya, selain membunuh sel normal, resistensi obat juga menjadi salah satu masalah dalam kemoterapi (Kumar & Kumar, 2022). Berbagai pengobatan kanker paru-paru jenis NSCLC seperti pembedahan, kemoterapi, kemoradiasi, dan bahkan imunoterapi, masih belum ditemukan prognosis yang baik dari semua stadium, terutama untuk pasien stadium akhir (Duma *et al.*, 2019). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan terapi yang memiliki efek yang lebih tinggi dengan toksisitasnya yang rendah, yaitu terapi target.

Terapi yang ditargetkan memblokir sinyal yang mempertahankan pertumbuhan dan pembelahan sel kanker, memblokir sinyal untuk membantu angiogenesis, memberikan toksisitas pada sel tumor, dan memodifikasi protein yang menyebabkan kematian akibat kanker. Kejadian mutasi pada reseptor tirosin kinase (RTK) seperti

reseptor EGFR, gen ALK, gen MET, gen BRAF, dll. yang semuanya terlibat dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel, dapat dihambat oleh inhibitor yang sesuai. Menimbang banyak kejadian mutase pada onkogen NSCLC dan perbedaan dalam Tingkat kelangsungan hidup dari terapi, maka dari itu, peneliti tertarik untuk menargetkan gen-gen penyebab kanker yang diaktivasi (*activated oncogene*) dalam jalur pensinyalan NSCLC yaitu terapi multitarget menggunakan bahan alam yang memiliki sifat toksik terhadap sel kanker, salah satunya tinta cumi-cumi.

Tinta cumi-cumi memiliki banyak potensi sebagai, antimikroba, antikanker antioksidan, anti-inflamasi dan lain sebagainya (Hossain *et al.*, 2019; Jose, 2018). Diaz, *et al* (2014) melaporkan adanya aktivitas anti-karsinogenik tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) pada sel HepG2 kanker hati dengan diperoleh nilai IC_{50} 125 μ g/mL (J. H. J. Diaz *et al.*, 2014). Senan *et al.* (2013) menyatakan bahwa ekstrak tinta dari cumi-cumi (*Loligo sp.*) yang didelipidasi dalam aseton dan diekstraksi dengan buffer Tris-HCl memiliki potensi efek antiproliferatif terhadap sel fibroblas embrio ayam, yang memberikan bukti potensi penggunaan ekstrak tinta sebagai agen antikanker (Senan *et al.*, 2013).

Pada sektor makanan di India, tinta cumi dimanfaatkan sebagai bumbu makanan. Tinta cumi-cumi digunakan untuk penyedap cita rasa makanan di Jepang. Hal ini dapat meningkatkan nilai gizi pada makanan yang juga mempunyai kemampuan untuk mencegah berbagai penyakit (Astawan, 2008). Pemanfaatan tinta cumi di Indonesia sendiri diantaranya digunakan untuk pewarnaan bahan makanan secara alami. Metode memasak cumi-cumi seringkali tintanya dibuang, khususnya di Sumatera Barat (Agusandi *et al.*, 2013; Syahida *et al.*, 2023).

Cumi-cumi di perairan Indonesia pada tahun 2021 produksinya mencapai volume 240.156 ton atau meningkat 5,46% dari tahun sebelumnya. Produksi cumi-cumi di wilayah Sumatera Barat, mencapai volume 2.122,08 ton pada tahun 2021 (Kementrian Kelautan dan Perikanan RI, 2022). Diketahui informasi mengenai tinta cumi dan manfaatnya belum diketahui oleh masyarakat luas, sehingga tintanya seringkali tidak dimanfaatkan yang berakibat pada penumpukan limbah, padahal, limbah tinta cumi-cumi ini dapat dimanfaatkan untuk pengembangan salah satu agen terapi.

Drug discovery memiliki sejarah yang panjang dan dimulai sejak awal peradaban manusia. Pengembangan obat baru biasanya dimulai ketika penelitian dasar yang sering dilakukan di dunia akademis, mengidentifikasi makromolekul (yaitu molekul dengan berat molekul besar seperti gen/protein), atau jalur sinyal yang tidak berfungsi atau mekanisme molekuler yang tampaknya terkait dengan obat tersebut (Singh *et al.*, 2023). Tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, saponin, tanin, melanin dan lainnya yang berkhasiat sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antialergi dan antikanker (Jeyasanta & Patterson, 2019).

Computer Aided Drug Discovery (CADD) (CADD) atau pendekatan penemuan obat berbantuan komputer semakin menarik perhatian karena dapat membantu mengurangi masalah skala, waktu, dan biaya yang dihadapi oleh pendekatan eksperimental konvensional. CADD mencakup identifikasi komputasi target obat potensial, penyaringan virtual perpustakaan kimia besar untuk kandidat obat yang efektif, optimalisasi lebih lanjut dari kandidat senyawa, dan penilaian *in silico* terhadap potensi toksisitasnya. Setelah proses ini dilakukan secara komputasi, kandidat senyawa dilakukan percobaan *in vitro* atau *in vivo* untuk konfirmasi (Shaker *et al.*, 2021). Diharapkan pendekatan CADD dapat mengurangi jumlah senyawa kimia yang harus dievaluasi secara eksperimental sekaligus meningkatkan tingkat keberhasilan dengan menghilangkan bahan kimia yang tidak efisien dan beracun (Segall & Barber, 2014).

Untuk mempercepat proses penemuan obat dan meminimalkan biaya peluncuran obat baru di pasar, teknik *in silico* memainkan peran penting dalam identifikasi target serta molekul. *In silico* berarti eksperimen yang dilakukan di komputer atau melalui simulasi komputer yang membantu mengidentifikasi molekul dan target mirip obat dengan menggunakan alat bioinformatika. Metode *in silico* menawarkan beberapa implikasi dalam proses penemuan obat seperti (1) analisis struktur target dengan situs aktif untuk pengikatan (*active site for binding*), (2) evaluasi kemiripan obat (*drug-likeness*), (3) investigasi afinitas pengikatan (*binding affinity*) molekul obat dengan target, (4) peringkat molekul dengan skor terbaik dan (5) optimasi lebih lanjut. Metode *in silico* menawarkan banyak keuntungan untuk menghasilkan kandidat obat baru yang lebih hemat biaya dan lebih cepat.

Senyawa aktif dalam tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) berpotensi besar untuk dimanfaatkan sebagai kandidat agen antikanker baru. Potensi ini dapat dieksplorasi secara komprehensif melalui metode *in silico*. Penelitian terkait khasiatnya sebagai antikanker masih minim, maka dari itu peneliti tertarik mengeksplorasi aktivitas antikanker tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) sebagai terapi multitarget kanker paru-paru jenis NSCLC secara *in silico*. Penelitian ini bertujuan untuk membuka cakrawala baru mengenai potensi pemanfaatan tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) dalam menghambat progresivitas pertumbuhan kanker paru-paru.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja senyawa aktif dari tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) yang berpotensi sebagai kandidat terapi NSCLC?
2. Bagaimana prediksi bioavailabilitas dari senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) secara *in silico*?
3. Bagaimana prediksi toksisitas dari senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) secara *in silico*?
4. Bagaimana prediksi bioaktivitas dari senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) secara *in silico*?
5. Bagaimana mekanisme inhibisi senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) sebagai kandidat terapi terhadap protein multitarget NSCLC secara *in silico*?
6. Bagaimana interaksi yang terjadi antara reseptor-ligan pada mekanisme inhibisi senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) terhadap protein multitarget NSCLC secara *in silico*?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Mengeksplorasi potensi tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) sebagai agen inhibitor terhadap protein multitarget kanker paru-paru jenis NSCLC secara *in silico*.

1.2.2 Tujuan Khusus

1. Identifikasi senyawa aktif dari tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) yang berpotensi sebagai obat antikanker.

2. Mengetahui prediksi bioavailabilitas senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) secara *in silico*.
3. Mengetahui prediksi toksisitas senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) secara *in silico*.
4. Mengetahui prediksi bioaktivitas senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) secara *in silico*.
5. Mengetahui mekanisme inhibisi senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) sebagai agen terapi terhadap protein multitarget sel kanker paru-paru secara *in silico*.
6. Mengetahui interaksi yang terjadi antara reseptor-ligan pada mekanisme inhibisi senyawa aktif tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) terhadap protein multitarget kanker paru-paru secara *in silico*.

1.3 Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti, sebagai sarana untuk mengembangkan ide dan gagasan yang telah diperoleh serta untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan tentang kandungan senyawa aktif dari tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) dan potensinya sebagai terapi terhadap kanker paru-paru secara *in silico*.
2. Bagi bidang medis, sebagai bahan informasi bagi peneliti dan tenaga kesehatan lainnya tentang potensi tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) sebagai kandidat terapi terhadap kanker paru-paru.
3. Bagi perguruan tinggi, sebagai media pengimplementasian Tri Dharma Perguruan Tinggi dan meningkatkan reputasi perguruan tinggi dari aspek publikasi ilmiah.
4. Bagi masyarakat, sebagai informasi mengenai khasiat tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) dalam pemanfaatannya di kehidupan sehari-hari, terutama kaitannya dengan kanker paru-paru.