

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah sebuah kelompok penyakit gen yang menyebabkan mutasi pada sel yang terlibat dalam pertumbuhan dan pembelahan jaringan didalam tubuh^{1,2}. Mutasi tersebut menyebabkan protein yang berkaitan dengan regulasi apoptosis, angiogenesis, invasi jaringan dan metastasis serta signal transduksi mengalami perubahan fungsi sehingga akhirnya menjadi tidak terkontrol². Kanker payudara merupakan penyakit ganas yang paling umum didiagnosis pada kalangan wanita dan menempati urutan kedua penyebab kematian akibat kanker pada tahun 2020 diseluruh dunia^{3,4}. Opsi pengobatan yang telah ditemukan hingga saat ini diantaranya terapi radiasi, terapi sistemik dan operasi¹. Terapi target merupakan bagian dari terapi sistemik dan tergolong sebagai pengobatan terbaru yang lebih efektif dalam hal perawatan dan biasanya digunakan untuk pasien metastasis serta sebagai kombinasi dari tindakan operasi^{1,5}.

Terapi target merupakan obat atau senyawa yang akan memblokir pertumbuhan dan metastasis kanker melalui gangguan pada molekul spesifik. Terapi ini bekerja secara langsung pada gen dan protein sel kanker untuk menghentikan pertumbuhan. Saat ini, para peneliti berusaha menemukan lebih banyak protein target sehingga dapat mengembangkan terapi target sebagai pengobatan kanker⁵. Oleh karena itu, dibutuhkan pendekatan yang bisa memperkirakan interaksi yang terjadi antara molekul obat dengan protein target yaitu metode *molekular docking*.

Molecular docking merupakan suatu pendekatan bioinformatika yang bertujuan untuk memprediksi interaksi antara dua molekul sehingga menghasilkan mode pengikatan⁶. Metode ini digunakan untuk memahami interaksi antara suatu obat dengan biomolekul dalam proses penemuan dan desain obat berbasis struktur⁷⁻⁹. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) merupakan protein reseptor yang penting dalam terapi kanker payudara^{10,11}. HER2 adalah anggota reseptor membran tirosin kinase yang berkaitan erat dengan jalur pensinyalan transkripsi yang memimpin proliferasi sel, diferensiasi dan inhibisi apoptosis¹².

Beberapa studi memperlihatkan bahwa HER2 selalu berada dalam keadaan konformasi aktif sehingga siap untuk berinteraksi dengan ligan¹³. Trastuzumab yaitu sebuah antibodi monoklonal yang menargetkan HER2 sebagai protein target telah menjadi obat pertama yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1988 sebagai obat untuk kanker payudara tipe HER2 positif. Begitu juga dengan

molekul-molekul kecil yang termasuk kedalam kelompok inhibitor kinase seperti lapatinib, gefitinib, neratinib, dan afatinib telah menunjukkan bukti bahwa efektif sebagai obat kanker payudara HER2 positif baik secara pra-klinis maupun klinis^{12,14,15}. Namun, dengan besarnya biaya perawatan menggunakan obat tersebut maka diperlukan pengembangan agen *biosimilar* untuk menawarkan alternatif penghematan biaya salah satunya yaitu tanaman obat¹⁶.

Beragam bioaktivitas yang terkandung didalam zat aktif dari senyawa bahan alam berpotensi dijadikan sebagai inhibitor protein reseptor kanker payudara diantaranya adalah kunyit putih (*Curcuma zedoaria*). Minyak esensial tanaman ini dalam beberapa studi pra-klinis baik *in vitro* maupun *in vivo* menampilkan kemampuan efek antitumor dan antikanker diantaranya, yaitu terhadap sel melanoma B16F10, sel kanker serviks SiHa, kanker hati HepG2, kanker usus besar SNU-1, dan sel kanker payudara MCF-7¹⁷⁻²¹. Senyawa aktif *C. zedoaria* termasuk curcumin, alismol, curcuminoids, curzerene, curzerenone, α -curcumene, isocurcumenol, germacrone, curdione serta beberapa senyawa golongan seskuiterpen berkaitan dengan efek antitumor dan antikanker^{20,21}. Ditambah dengan adanya dukungan nilai *Inhibition Concentration 50%* (IC₅₀) sebesar 13,71 $\mu\text{g/mL}$ yang dimiliki oleh ekstrak *C. zedoaria* dengan menggunakan pelarut etanol semakin meningkatkan potensi *C. zedoaria* dalam menghambat ekspresi HER2 berlebih dalam terapi target kanker payudara HER2 positif²². Oleh karena itu, pada penelitian ini penulis tertarik untuk melakukan simulasi *docking* untuk mempelajari interaksi yang terjadi antara protein HER2 dengan senyawa aktif dari *C. zedoaria* sebagai tahap awal dalam penemuan desain obat berbasis struktur terhadap penyakit kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi dari senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam *C. zedoaria* dengan protein reseptor HER2 pada sel kanker payudara?
2. Senyawa aktif apa dari *C. zedoaria* yang paling berpotensi menjadi inhibitor protein reseptor HER2 pada sel kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Memprediksi interaksi senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam *C. zedoaria* dengan protein reseptor HER2 pada sel kanker payudara.

2. Menentukan senyawa aktif apa yang paling baik untuk menjadi inhibitor HER2 reseptor pada kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat membantu untuk menghemat biaya dan waktu yang diperlukan dalam pengembangan dan penemuan desain obat berbasis struktur dengan protein reseptor HER2 sebagai target dengan senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang *C. zedoaria* sebagai inhibitor pada penyakit kanker payudara.

