Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah *p-ISSN 2656-5021*
Volume 9 Nomor 3 Halaman 239-245 April 2024 *e-ISSN 2657-1579*

POTENSI LIMPASU SEBAGAI INHIBITOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR

Nashrul Wathan[a], Deni Setiawan[a] , Linda Wahyuni[a], Suci Kamelia[a] , Samsul Hadi[a]

[a]Prodi Farmasi Universitas Lambung Mangkurat

Email korespondensi: samsul.hadi@ulm.ac.id

ABSTRAK

Kejadian kanker paru semakin meningkat khususnya pada pasien laki laki. Berbagai macam pendekatan terapi terhadap kanker telah dilakukan, kaan tetapi belaum menemukan obat yang dapat mengobati dengan tingkat keberhasilan diatas 90%. Oleh karena itu diperlukan pendekatan terapi yang berasal dari alam, salah satu tanaman yang berpotensi adalah B.lanceolata. Sehingga tujuan penelitian ini adah mencari senyawa yang berpotensial terhadap EGFR. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah docking, dengan mengubah ubah konformasi dari senyawa dari B.lanceoata terhadap sisi aktif dari EGFR. Hasil dari penelitain ini adalah skor docking dari keempat senyawa yang terkandung dalam B.lanceolata yaitu Pedunculagin:-65.3627; Tomentosin: -73.8173; Lupeol: -87.6102 dan 5'-Desgalloylstachyurin: -71.3013. Kesimpulan berdasarkan docking yang dilakukan maka senyawa yang berpotensi sebagai antiinflmasi dengan mekanisme inhibitor EGFR adalah Lupeol.

Kata kunci: B.lanceolata, EGFR, Cancer.

PENDAHULUAN

Kanker paru-paru adalah kondisi di mana sel-sel yang tidak normal tumbuh di jaringan paru-paru, yang merupakan organ pernapasan utama dalam tubuh manusia. Kanker paru-paru lebih sering terjadi pada perokok aktif dan bekas perokok, tetapi juga dapat terjadi pada orang yang tidak merokok (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015).

Gejala kanker paru-paru mungkin tidak terlihat pada tahap awal, tetapi dapat berkembang seiring waktu. Beberapa gejala yang umum terkait dengan kanker paru-paru adalah batuk yang tidak sembuh-sembuh, rasa sakit di dada, sesak napas, suara serak, kelelahan yang tidak biasa, hilangnya nafsu makan, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan (Goldstraw et al., 2007).

Ada dua jenis utama kanker paru-paru: kanker sel kecil dan kanker sel besar. Kanker sel kecil biasanya tumbuh dan menyebar lebih cepat, sedangkan kanker sel besar lebih umum terjadi dan dapat berkembang lebih lambat. Pengobatan untuk kanker paru-paru tergantung pada jenis kanker, stadium kanker, dan kesehatan umum pasien. Pengobatan dapat meliputi operasi, kemoterapi, radioterapi, terapi target, atau kombinasi dari beberapa metode (Rubin & Hansen, 2013).

Kanker paru-paru disebabkan oleh sejumlah mutasi atau perubahan genetik pada sel-sel paru-paru. Beberapa gen yang terlibat dalam kanker paru-paru adalah: Gen supresor tumor: Gen ini berfungsi untuk mencegah pertumbuhan sel-sel kanker dan memperbaiki kerusakan DNA. Salah satu

gen supresor tumor yang terkenal adalah TP53, yang jika rusak atau bermutasi, dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru-paru (Hoadley et al., 2014). Gen reparasi DNA: Gen ini membantu memperbaiki kerusakan DNA pada sel normal. Mutasi pada gen ini dapat meningkatkan risiko terkena kanker paru-paru, karena sel-sel yang tidak dapat diperbaiki dengan benar dapat berkembang menjadi sel kanker. Contoh gen reparasi DNA yang terkait dengan kanker paru-paru adalah BRCA1 dan BRCA2. Gen metabolik: Gen ini berfungsi dalam mengatur metabolisme dalam tubuh. Perubahan pada gen ini dapat meningkatkan risiko terkena kanker paru-paru. Contohnya adalah CYP1A1 dan CYP1B1, yang berperan dalam menghasilkan enzim yang terlibat dalam metabolisme senyawa karsinogenik dalam asap rokok(Videtic et al., 2003). Gen onkogen: Gen onkogen berfungsi dalam mengatur pertumbuhan sel normal, tetapi jika bermutasi, dapat menyebabkan sel-sel menjadi ganas. Contoh gen onkogen yang terlibat dalam kanker paru-paru adalah EGFR, yang jika bermutasi, dapat memicu pertumbuhan sel kanker (Lynch et al., 2004). Sasalah satu tumbuhan yang berpotensi dalam inhibisi EGFR adalah *Baccaurea Lanceolata*. *B.Lanceolata* merupakan salah tanaman endemik Kalimantan yang memiliki berbagai macam manfaat yaitu demam, Kesehatan kulit, dan antioksidan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam skrining senyawa bahan alam dari B.lanceolata yang berpotensi sebagai inhibitor Epidermal Growth Factor Receptor adalah software PLANTS(Korb et al., 2009), discovery studio (Biovia, 2019), Yasara (Krieger & Vriend, 2014), chemaxon (ChemAxon, 2016),webserver PASS online (Lagunin et al., 2000) dan Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa yang terkandung dalam B.lanceolata

Cara Kerja

Bahan yang digunakan dalam skrining senyawa bahan dari B. lanceolata didownoad dari Knapsack dan struktur tiga dimensi protein Epidermal Growth Factor Receptor diperoleh dari website RCSB. Protein yang dipergunakan dalam skrining ini adalah 5UG8 dengan format PDB. Memilih chain protein yang dipergunakan dan menghilangkan ligand lain yang tidak diperlukan. Dalam percobaan ini protein yang dipergunakan adalah chain A, dan 8BP 9001. Mencari koodrinat untuk docking. Tahap selanjutanya adalah redocking ligan native menggunakan Software Plant. Koordinat yang diperoleh kemudian dipergunakan untuk docking senyawa dari B.lanceolata.

Analisis Data

Analis data yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah scor docking dari senyawa B.lanceolata.

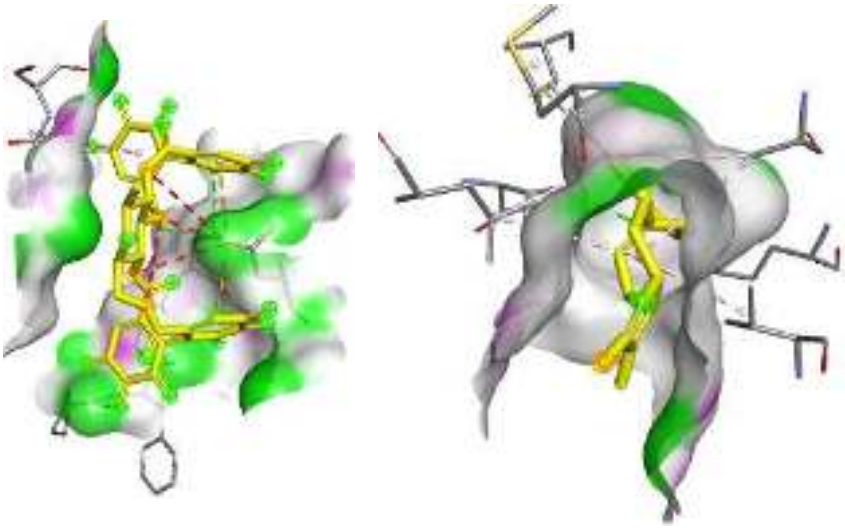
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penapisan senyawa aktif B.Lanceolata terhadap Epidermal Growth Factor Receptor dilakukan dengan metode docking. Metode docking yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah PLANTS. Algoritma yang dipakai adalah ANTS, berdasarkan konsep dari koloni semut untuk mendeteksi konformasi senyawa pada sisi aktif. Biniding site dari EGFR adalah MET793; GLN791; PRO794; LEU718; LEU844; VAL726; ALA743; ARG841; LEU718; VAL726; MET793. Ikatan hydrogen yang terjadi antar ligand native dengan MET793; GLN791; dan PRO794. Ikatan halogen pada ataom F terjadi dengan GLY719 (Planken et al., 2017). Berdasarkan redocking pada ligan native 8BP 9001 diperoleh koordinat bindingsite X: -13.7156;Y: 15.3976 ;Z:-26.7021 dengan radius 11.7701 Å dan RMSD ligand setelah redocking dibawah 2 Å (Jain & Nicholls, 2008), sehingga memenuhi syarat dilakukan docking terhadap senyawa uji.

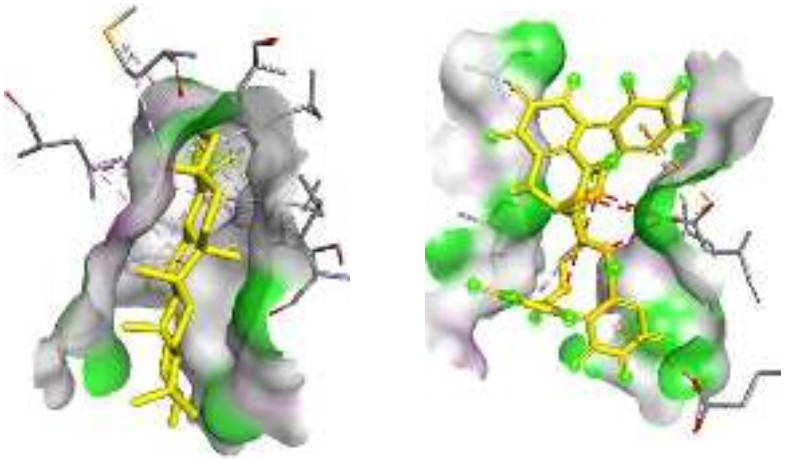
Tabel 1 Scor docking

Senyawa	Scor docking
Ligan native	-106.512
Pedunculagin	-65.3627
Tomentosin	-73.8173
Lupeol	-87.6102
5'-Desgalloylstachyurin	-71.3013

Berdasarkan skor docking yang diperoleh senyawa yang mempunyai ikatan yang paling kuat kuat yaitu Lupeol, disusul oleh Tomentosin, 5'-Desgalloylstachyurin dan Pedunculagin. Skor docking yang semakin negative menunjukkan senyawa mudah mengalami interaksi dengan reseptor EGFR karena energinya rendah, sehingga reaksi terjadi secara spontan (Heinzelmann & Gilson, 2021).



Pedunculagin Tomentosi



Lupeol 5'Desgalloylstachyurin

Gambar 1 Struktur 3 dimensi protein dengan Senyawa dari B.lanceolata menggunakan discovery studio

Warna kuning adalah senyawa yang dari R.tomentosa, warna pingk adalah donor hidrogen dan warna hijau adalah acceptor hidrogen ketika terjadi ikatan hydrogen. Mengvaluasi residu protein yang terlibat dalam interaksi ini dan mengklasifikasikan jenis protein yang terlibat.

Tabel 2 Ikatan Pedunculagin

Interaksi	Jarak	Tipe ikatan
:CYS797:SG - :UNK1:O7	3.36982	Hydrogen Bond
:ASP800:OD1 - :UNK1	3.85036	Electrostatic
:GLY719:C,O;SER720:N - :UNK1	5.10057	Hydrophobic
:PHE795:C,O;GLY796:N - :UNK1	4.09033	Hydrophobic

Tabel 3 Ikatan Tomentosin

Interaksi	Jarak	Tipe ikatan
:LYS745:NZ - :UNK1:O3	3.05601	Hydrogen Bond
:THR854:OG1 - :UNK1:O3	2.90739	Hydrogen Bond
:VAL726 - :UNK1	4.01	Hydrophobic
:ALA743 - :UNK1	4.69849	Hydrophobic
:LEU844 - :UNK1	4.68583	Hydrophobic
:UNK1:C10 - :MET793	3.9244	Hydrophobic
:UNK1:C10 - :LEU844	4.07824	Hydrophobic

Tabel 4 Ikatan Lupeol

Interaksi	Jarak	Tipe ikatan
:LEU718 - :UNK1	4.30612	Hydrophobic
:VAL726 - :UNK1	4.58616	Hydrophobic
:ALA743 - :UNK1:C30	2.97184	Hydrophobic
:LEU844 - :UNK1	5.4941	Hydrophobic
:UNK1 - :MET793	5.1804	Hydrophobic
:UNK1:C29 - :LYS745	4.75337	Hydrophobic
:UNK1:C30 - :MET790	4.71586	Hydrophobic
:PHE856 - :UNK1	5.41401	Hydrophobic

Tabel 5 Ikatan 5'- Desgalloylstachyurin

Interaksi	Jarak	Tipe ikatan
:SER720:N - :UNK1:O10	276,655	Hydrogen Bond
:UNK1:O5 - :LEU718:O	305,532	Hydrogen Bond
:ASP800:OD2 - :UNK1	478,664	Electrostatic
:GLU804:OE2 - :UNK1	458,046	Electrostatic
:UNK1:C4 - :UNK1	392,419	Hydrophobic
:CYS797:SG - :UNK1	482,072	Other

Interaksi antara EFGR dengan Pedunculagin berupa ikatan hirdogen dibawah 3,5 Å, ikatan elektrokstatik dengan atom Oksigen dari ASP800 dan ikatan hirofob dengan GLY719, PHE795. Dengan toemntosin ikatan yang terjadi hanya dua yaitu ikatan hydrogen dengan LYS745, THR854 dan ikatan hidrofob. Pada Lupeol ahanya terjadi ikatan hidrofob saja yaitu dengan LEU718;VAL726; ALA743; LEU844; MET793; LYS745; MET790; PHE856. Ikatan yang terjadi dengan 5'- Desgalloylstachyurin berupa ikatan hydrogen dengan SER720; LEU718, ikatan berdasarkan muatan dengan atom oksigen dari ASP800; GLU804, Ikatan jenis lain yaitu ikatan phi denga CYS797.

KESIMPULAN

Berdasarkan docking yang dilakukan maka senyawa yang berpotensi sebagai antiinflmasi dengan mekanisme inhibitor Epidermal Growth Factor Receptor adalah Lupeol dengan skor docking - 87.6102.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada hibah penelitian PDWM 2023 ULM dengan NO.SP-DIPA-023.17.2.677518/2023 dan surat penugasan 066. 75/UN8.2/PG/2023.

DAFTAR PUSTAKA

Biovia, D. S. (2019). *Discovery Studio Visualizer*. https://discover.3ds.com/discovery-studio- visualizer-download#_ga=2.4935860.685747970.1587999055-a5d1c1c0-3176-11e9-a86f- e302515d21c8

ChemAxon. (2016). ChemAxon - Software Solutions and Services for Chemistry and Biology. In *MarvinSketch, Version 16.10.31*. https://chemaxon.com/

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., Sobin, L., & Committee, I. A. for the S. of L. C. I. S. (2007). The IASLC LungCancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology*, *2*(8), 706–714.

Heinzelmann, G., & Gilson, M. K. (2021). Automation of absolute protein-ligand binding freeenergy calculations for docking refinement and compound evaluation. *Scientific Reports*,*11*(1), 1116. https://doi.org/10.1038/s41598-020-80769-1

Hoadley, K. A., Yau, C., Wolf, D. M., Cherniack, A. D., Tamborero, D., Ng, S., Leiserson, M. D. M., Niu, B., McLellan, M. D., & Uzunangelov, V. (2014). Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*, *158*(4),929–944.

Jain, A. N., & Nicholls, A. (2008). Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, *22*(3–4), 133–139. https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5

Korb, O., Stützle, T., & Exner, T. E. (2009). Empirical scoring functions for advanced Protein- Ligand docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *49*(1), 84–96. https://doi.org/10.1021/ci800298z

Krieger, E., & Vriend, G. (2014). YASARA View—molecular graphics for all devices—from smartphones to workstations. *Bioinformatics*, *30*(20), 2981–2982. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu426

Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *16*(8),747–748. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747

Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y.-W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1856*(2), 189–210. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002

Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., & Haluska, F. G. (2004). Activating mutations inthe epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non–small-cell lung cancerto gefitinib. *New England Journal of Medicine*, *350*(21), 2129–2139.

Planken, S., Behenna, D. C., Nair, S. K., Johnson, T. O., Nagata, A., Almaden, C., Bailey, S.,

Ballard, T. E., Bernier, L., Cheng, H., Cho-Schultz, S., Dalvie, D., Deal, J. G., Dinh, D. M.,Edwards, M. P., Ferre, R. A., Gajiwala, K. S., Hemkens, M., Kania, R. S., … Lafontaine, J.(2017). Discovery of N-((3R,4R)-4-Fluoro-1-(6-((3-methoxy-1-methyl-1H-pyrazol-4- yl)amino)-9-methyl-9H-purin-2-yl)pyrrolidine-3-yl)acrylamide (PF-06747775) through Structure-Based Drug Design: A High Affinity Irreversible Inhibitor Targeting OncogenicEGFR Mutant. *Journal of Medicinal Chemistry*, *60*(7), 3002–3019. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01894

Rubin, P., & Hansen, J. T. (2013). *TNM staging atlas with oncoanatomy*. Lippincott Williams &Wilkins.

Videtic, G. M. M., Stitt, L. W., Dar, A. R., Kocha, W. I., Tomiak, A. T., Truong, P. T., Vincent, M.D., & Yu, E. W. (2003). Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. Journal of Clinical Oncology, 21(8), 1544–1549.