

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang paling banyak menyerang wanita di seluruh dunia. Menurut data dari WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2020, terdapat 2,3 juta kasus kanker payudara pada wanita dengan total kematian sebesar 685.000 di seluruh dunia. Salah satu target terapi dalam kanker payudara adalah reseptor protein *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). HER2 merupakan protein transmembran yang berfungsi sebagai reseptor tirosin kinase dan berperan dalam pembelahan sel. Sekitar 15 – 20% kasus kanker payudara menunjukkan overekspresi atau banyaknya jumlah HER2 pada permukaan sel sehingga pertumbuhan dan pembelahan sel kanker menjadi lebih cepat (Orrantia-Borunda dkk., 2022).

Berbagai terapi yang menargetkan HER2 telah dikembangkan, salah satunya adalah lapatinib. Lapatinib merupakan salah satu *inhibitor* tirosin kinase yang bekerja dengan mengikat reseptor kinase HER2, menghambat aktivitasnya, dan mencegah pembelahan sel kanker (Leis-Filho dkk., 2021). Pada keadaan awal, ATP mengikat pada sisi pengikatan protein yang kemudian terjadi fosforilasi sehingga dapat mengaktifkan enzim tirosin kinase untuk mengaktifkan jalur pertumbuhan dan pembelahan sel. Namun, ketika lapatinib masuk dan bersaing dengan ATP lalu mengikat reseptor kinase HER2 pada sisi pengikatan, pengikatan ATP terhambat sehingga tidak dapat terjadi fosforilasi yang kemudian aktivitas

enzim tirosin kinase menjadi inaktif, sehingga jalur pertumbuhan dan pembelahan sel menjadi terblokir (D'Amato dkk., 2015; Singh dkk., 2022).

Namun, senyawa lapatinib tetap memiliki kekurangan seperti senyawa lapatinib harus bersamaan dengan senyawa lain seperti *inhibitor* tirosin lainnya agar inhibisi dapat lebih maksimal. Oleh karena itu, dibutuhkan alternatif pengobatan lain agar penyembuhan dapat lebih optimal. Salah satu contohnya adalah dengan senyawa cyanidin dan peonidin-3-glukosida. Cyanidin dan peonidin-3-glukosida merupakan senyawa bioaktif yang tergolong dalam kelompok antosianin dan biasanya ditemukan dalam buah seperti *blueberry* atau *raspberry*. Senyawa cyanidin dan peonidin-3-glukosida telah terbukti secara *in-vitro* sebagai antikanker melalui inhibisi tirosin kinase dengan nilai IC_{50} berturut-turut yaitu $1,5 \pm 0,3 \times 10^{-6}$ M dan $1,07 \pm 0,23 \times 10^{-6}$ M (Li dkk., 2016; Liu dkk., 2013).

Perkembangan teknologi komputasi memungkinkan dilakukan studi *in silico* sebagai salah satu metode untuk mengevaluasi interaksi ligan dengan protein target. Salah satu pendekatan yang digunakan adalah simulasi dinamika molekuler (*Molecular Dynamic*/MD). Simulasi dinamika molekuler (MD) adalah metode komputasi yang dapat memberikan gambaran untuk mempelajari interaksi antara molekul dan stabilitas interaksi antara molekul kandidat obat dan target protein pada tingkat atomik, jenis interaksi yang terbentuk, serta perubahan konformasi protein setelah pengikatan. Metode ini sangat bermanfaat dalam memahami mekanisme molekuler interaksi obat dengan targetnya, sekaligus menjadi dasar dalam pengembangan kandidat obat baru.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis interaksi cyanidin dan peonidin-3-glukosida dengan protein HER2 melalui simulasi dinamika molekuler. Studi ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi cyanidin dan peonidin-3-glukosida sebagai kandidat *inhibitor* HER2, serta membandingkan kestabilan dan kekuatan interaksinya dengan lapatinib sebagai kontrol.

I.2 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh prediksi interaksi senyawa bioaktif sebagai *inhibitor* pada protein HER2.
2. Memperoleh residu dan gugus penentu pada kekuatan interaksi HER2 dengan ligan cyanidin dan peonidin-3-glukosida sebagai senyawa bioaktif.