

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI
PROFIL ADMET SENYAWA KULIT TANAMAN KAYU
MANIS (*Cinnamomum cassia*) SEBAGAI KANDIDAT
OBAT KANKER PARU-PARU**



**Disusun oleh:
Anggita Dwi Ristanti
27216375A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI
PROFIL ADMET SENYAWA KULIT TANAMAN KAYU
MANIS (*Cinnamomum cassia*) SEBAGAI KANDIDAT
OBAT KANKER PARU-PARU**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :
Anggita Dwi Ristanti
272163575A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

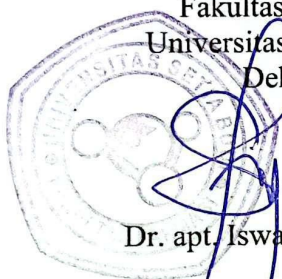
**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI
PROFIL ADMET SENYAWA KULIT TANAMAN KAYU
MANIS (*Cinnamomum cassia*) SEBAGAI KANDIDAT
OBAT KANKER PARU-PARU**

Oleh :

**Anggita Dwi Ristanti
27216375A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 19 Juni 2025

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Dr. apt. Iswandi, M.Farm.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Dwi Ningsih, M.Farm.

Penguji :

1. Dr. apt. Iswandi, M.Farm.
2. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.
3. apt. Ismi Puspitasari, M .Farm.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1.

2.

3.

4.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 5 Juni 2025



Anggita Dwi Ristanti

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirabbil 'Alamin. Segala puji bagi Allah SWT atas nikmat, kemudahan, dan ridho-Nya sehingga skripsi ini selesai dengan baik dan tepat waktu. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada baginda Rasulullah SAW. Tiada lembar skripsi yang paling indah dalam laporan skripsi ini kecuali lembar persembahan. Bismillahirrahmanirrahim skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Dengan hati penuh cinta dan rindu, skripsi ini kupersembahkan untuk Ibuku tercinta, pintu surgaku, Ibu Sarpunah yang telah berpulang ke sisi Allah SWT. Terima kasih yang tak terhingga, Ibu, atas cinta yang tak pernah putus, pengorbanan yang begitu besar, dan doa-doa yang selalu mengiringi setiap langkahku. Kepergianmu memang menyisakan ruang kosong yang tak tergantikan, tapi semua nilai hidup dan kasih sayang yang Ibu wariskan akan selalu menjadi penuntun dalam perjalananku. Meski kini kita berada di dunia yang berbeda, aku yakin Ibu tetap hadir dalam setiap doaku, mengawasi dan memelukku dengan kasih dari kejauhan. Skripsi ini bukan sekedar tugas akhir, tapi juga bentuk cinta dan penghargaan tulus untukmu. Perjalanan Ibu melawan penyakit kanker yang begitu kuat dan penuh ketegaran telah menjadi sumber inspirasi utama dalam penyusunan skripsi ini. Serta perjuangan Ibu yang tak pernah lelah demi mewujudkan impian anaknya menjadi seorang sarjana farmasi, sungguh tak ternilai harganya. Dari Ibu, aku belajar tentang ketulusan, keteguhan hati, dan arti sesungguhnya dari sebuah perjuangan. Ibu, hari ini, aku berhasil meraih mimpimu yang dulu tertunda. Gelar sarjana farmasi ini adalah wujud dari perjuanganmu, semangatmu yang tak pernah padam, dan keyakinanmu padaku. Aku tahu, Ibu pasti bangga melihatku berdiri di sini, mewujudkan cita-cita yang dulu tak sempat Ibu selesaikan. Semoga Ibu tenang di sisi-Nya, dan semua kebaikan yang Ibu tebarkan selama hidup menjadi amal jariyah. Terima kasih, Ibu, telah menjadi cahaya dan kekuatan terbesar dalam hidupku. Aku akan selalu mencintai dan merindukanmu.
2. Cinta pertama saya, Bapak Mardiyono, terima kasih atas segala dukungan, pengorbanan, motivasi, dan cinta yang tak terhingga. Terima kasih telah menjadi alasan terkuatku untuk tetap tegak dan melanjutkan langkah setelah Ibu tiada. Kekuatan dan ketabahan

Bapak adalah teladan yang membantuku melewati masa sulit ini. Doa Bapak adalah kekuatan, kesabaran Bapak adalah teladan, dan kasih sayang Bapak adalah sumber semangat dalam setiap langkahku. Bapak adalah alasanku untuk terus berusaha dan tidak menyerah. Semoga aku bisa membanggakan Bapak, sebagaimana Bapak selalu membanggakanku. Terima kasih telah menjadi pilar hidupku yang tak tergantikan.

3. Untuk kakak saya Rengga Purnama yang saya sayangi, terimakasih sudah menjadi salah satu sumber motivasi untuk tidak menyerah dan tetap berjuang demi mimpi yang hampir padam ini. Semoga tuhan membalas semua kerja keras kakak untuk memenuhi mimpi adik kecilmu ini.
4. Untuk pemilik NIM A28226991 terimakasih telah kebersamaan penulis selama masa studi penulis dan penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah selalu sabar dalam menemani, membantu, meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya, serta memberikan dukungan dan motivasi sehingga penulis berhasil menyelesaikan skripsi dan kembali bangkit dari keterpurukan di masa-masa sulit selama proses perkuliahan. Semoga segala harapan baik dan mimpi yang kita rencanakan bias terwujud di kemudian hari.
5. Untuk keluarga besar mbah samikun yang namanya tidak bisa disebutkan satu-persatu, terimakasih atas segala dukungannya terhadap penulis, sehingga penulis bisa tetap kuat hingga saat ini.
6. Untuk teman-teman saya Aliya, Alechia, Ernisha, Kak Widi, Marrsa, mba Lusy, Jihan, Devina, dan Riris terimakasih sudah memberikan banyak dukungan dan motivasi selama masa studi penulis.
7. Terakhir untuk perempuan yang selama ini diam-diam berjuang tanpa henti, perempuan sederhana berhati kecil dengan impian yang besar, penulis sendiri, Anggita Dwi Ristanti. Anak perempuan satu-satunya dan harapan besar keluarga, terimakasih telah bertahan dan berjuang selama ini, semoga hal-hal baik dan orang-orang baik akan selalu mengiringi setiap langkahmu meraih semua mimpi. Jadikan dimanapun kamu berada sebagai sosok yang bermanfaat untuk dirimu sendiri dan orang lain. Berbahagialah selalu dimanapun kamu berada Anggita, apapun kurang dan lebihmu mari rayakan diri sendiri sehebat kamu merayakan orang lain.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu wa ta'ala yang telah memberikan rahmat, pertolongan, serta anugerah-Nya melalui orang-orang yang membimbing dan mendukung dengan berbagai cara sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul " ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL ADMET SENYAWA KULIT TANAMAN KAYU MANIS (*Cinnamomum cassia*) SEBAGAI KANDIDAT OBAT KANKER PARU-PARU" dengan lancar. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis memahami dalam proses penyusunan skripsi ini tidak akan berjalan lancar tanpa adanya doa, dukungan, serta bimbingan dari semua pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, M. Farm., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama saya yang telah sabar membimbing, mengarahkan, serta memotivasi penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi.
4. apt. Dwi Ningsih, M.Farm. selaku pembimbing pendamping saya yang telah sabar membimbing, mengarahkan, serta memotivasi penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi.
5. Tim penguji yang telah meluangkan waktu untuuk memberikan masukan demi tercapinya kesempurnaan skripsi.
6. apt. Inaratul Rizkhy Hanifah., M.Sc. dan Desi Purwaningsih, M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan masukan, motivasi, dan pengarahan selama perkuliahan di Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, maka dari itu saran dan kritik yang bersifat membangun demi kebaikan skripsi ini sangat penulis harapkan dalam penyempurnaan penulisan skripsi.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis, pembaca serta untuk perkembangan farmasi yang lebih baik.

Surakarta, 5 Juni 2025

Penulis



Anggita Dwi Ristanti

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kanker Paru-paru	5
1. Deskripsi penyakit kanker paru-paru	5
2. Pengobatan kanker paru-paru.....	6
3. Jalur sinyal dan protein kanker paru-paru	8
3.1 Jalur TGF- β 1.....	9
3.2 <i>Pyruvate dehydrogenase kinase 1</i> (PDK1).....	10
3.3 <i>Focal adhesion kinase</i> (FAK).....	13
B. Senyawa Tanaman Kayu Manis	15
1. Kayu manis.....	15
2. Kandungan senyawa kimia tanaman kayu manis.....	15
3. Aktivitas antikanker kandungan senyawa kayu manis	20
C. <i>Computer-Aided Drug Design</i> (CADD)	22
1. <i>PubChem</i>	23

2.	<i>Protein Data Bank (PDB)</i>	23
3.	<i>SwissADME</i>	23
4.	<i>ADMETLAB</i>	24
5.	<i>LigPlot+</i>	24
6.	<i>Pymol</i>	25
7.	<i>Autodock tools</i>	25
8.	<i>SwissDock</i>	25
9.	Penambatan molekuler	27
D.	Molekuler Target.....	28
1.	<i>Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF-β1)</i>	28
2.	Piruvat Dehidrogenase Kinase 1 (PDK1)	29
3.	<i>Focal adhesion kinase (FAK)</i>	30
E.	Landasan Teori.....	31
F.	Keterangan Empiris.....	32
BAB III METODE PENELITIAN		33
A.	Populasi dan Sampel	33
1.	Populasi	33
2.	Sampel.....	33
B.	Variabel Penelitian	33
1.	Identifikasi variabel utama	33
2.	Klasifikasi variabel utama.....	33
3.	Definisi operasional variabel utama	34
C.	Bahan dan Alat	35
1.	Bahan.....	35
1.1	Kode SMILES ligan uji	35
1.2	Kode ID PDB makromolekul	35
1.3	Kode SMILES ligan alami.....	35
2.	Alat.....	36
2.1	Perangkat keras.	36
2.2	Perangkat lunak dan laman web.	36
D.	Metode Penelitian.....	36
1.	Skrining <i>drug-likeness</i>	36
2.	Penyimpanan ID makromolekul	36
3.	Validasi metode penambatan molekuler	37
4.	Proses penambatan molekuler.....	38
5.	Prediksi profil ADMET.....	39
E.	Analisis Hasil	39
1.	<i>Drug-likeness</i>	39
2.	Validasi metode penambatan molekuler	39
3.	Energi ikatan	40
4.	Persentase kemiripan interaksi asam amino.....	40
5.	Farmakokinetik dan toksisitas.....	41
F.	Skema Penelitian	43

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
A. Skrining <i>Drug-Likeness</i> Ligan Uji	44
B. Validasi Metode Penambatan Molekuler	47
C. Analisis Hasil Penambatan Molekuler	52
1. Hasil nilai energi ikatan penambatan molekuler	52
2. Persentase kemiripan asam amino yang berinteraksi	55
2.1 Protein TGF- β 1	55
2.2 Protein PDK-1.	62
2.3 Protein FAK.....	64
3. Korelasi nilai energi ikatan dan persentase kemiripan interaksi asam amino.....	71
D. Prediksi ADMET.....	72
1. Parameter fisikokimia	72
2. Absorpsi	74
3. Distribusi	78
4. Metabolisme	81
5. Ekskresi	89
6. Toksisitas.....	91
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	97
A. Kesimpulan.....	97
B. Saran.....	97
DAFTAR PUSTAKA.....	99
LAMPIRAN	107

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Terapi target molekuler untuk pengobatan kanker paru-paru	7
2. Parameter pengaturan gridbox.....	37
3. Evaluasi kriteria Drug-Likeness berdasarkan aturan Lipinski	39
4. Evaluasi kriteria profil ADMET berdasarkan ADMETLab 3.0	42
5. <i>Hasil prediksi Drug-likeness</i>	44
6. Hasil penentuan gridbox.....	48
7. Nilai RMSD dan visualisasi tumpang tindih ligan alami	48
8. Hasil nilai energi ikatan penambatan molekuler protein TGF- β 1, PDK-1 dan FAK.....	53
9. Hasil interaksi asam amino ligan alami TGF- β 1 dan ligan uji....	56
10. Hasil interaksi asam amino ligan alami PDK-1 dan ligan uji	62
11. Hasil interaksi asam amino ligan alami 6YQ1 dan ligan uji	65
12. Hasil prediksi parameter fisikokimia ligan uji	72
13. Hasil prediksi parameter absorpsi	75
14. Hasil prediksi parameter distribusi.....	78
15. Hasil prediksi parameter metabolisme substrat	81
16. Hasil prediksi parameter ekskresi.....	89
17. Hasil prediksi parameter toksisitas.....	91

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Jenis kanker paru-paru.....	5
2. Skema terapi target molekuler pengobatan kanker paru-paru	7
3. Jalur SMAD dan non-SMAD TGF- β	9
4. Jalur sinyal PI3K/AKT	12
5. Jalur sinyal Focal Adhesion	14
6. Struktur kimia monoterpen kulit kayu manis	15
7. Struktur kimia diterpen kulit kayu manis	16
8. Struktur kimia seskuiterpen kulit kayu manis	17
9. Struktur kimia fenilpropanoid kulit kayu manis.....	18
10. Struktur kimia lignan kulit kayu manis	19
11. Struktur kimia lainnya kulit kayu manis	19
12. Ligan alami 4-((5,6-dimethyl-2-(2-pyridyl)-3-pyridyl)oxy)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-2-amine.....	28
13. Model interaksi 2WOT dengan dengan ligan alami 4-((5,6-dimethyl-2-(2-pyridyl)-3-pyridyl)oxy)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-2-amine	28
14. Ligan alami (AZD7545).....	29
15. Model interaksi PDK1 terikat dengan ligan alami (AZD7545) ...	29
16. Ligan alami (PF-562271)	30
17. Model interaksi FAK dengan ligan alami (PF-562271).....	30
18. Skema penelitian	43
19. Perbandingan interaksi asam amino ligan alami protein TGF- β 1 kristalografi (kiri) dan hasil penambatan ulang (kanan).....	49
20. Interaksi asam amino kristalografi	50
21. Perbandingan interaksi asam amino ligan alami protein PDK-1 kristalograi (kiri) dan hasil penambatan ulang (kanan).....	51
22. Perbandingan interaksi asam amino ligan alami protein FAK kristalografi (kiri) dan hasil penambatan ulang (kanan).....	51
23. Model interaksi ligan alami (a) dan ligan uji (+)- <i>isolariciresinol</i> (b) dengan protein TGF- β 1 (2WOT).....	61
24. Model interaksi ligan alami (a) dan ligan uji evofolin B (b) dengan protein TGF- β 1 (2WOT)	61
25. Model interaksi ligan alami (a) dan ligan uji kumarin (b) dengan protein PDK-1 (2Q8G).....	64
26. Model interaksi ligan alami (a) dan ligan uji 5'- <i>methoxylariciresinol</i> (b) dengan protein FAK (6YQ1).....	70

27. Model interaksi ligan alami (a) dan ligan uji evofolin b (b) dengan protein FAK (6YQ1)	70
28. Model interaksi ligan alami (a) dan ligan uji rosavin (b) dengan protein FAK (6YQ1)	71
29. Korelasi nilai energi ikatan dan persentase kemiripan asam amino	71
30. Struktur polar rosavin menyebabkan prediksi nilai Log D buruk .	73
31. Struktur polar 5'-methoxylariciresinol, (+)-isolariciresinol dan rosavin menyebabkan prediksi permeabilitas Caco2 buruk	75
32. Struktur 5'-methoxylariciresinol yang lebih lipofilik dari (+)-isolariciresinol meningkatkan interaksi hidrofobik dengan protein plasma.....	78
33. Struktur planar kumarin dengan sistem aromatik terkonjugasi meningkatkan interaksi dengan protein plasma	79
34. Interaksi metabolisme enzim CYP1A2 terhadap senyawa 5'-methoxylariciresinol	82
35. Interaksi metabolisme enzim CYP1A2 terhadap senyawa (+)-isolariciresinol	83
36. Interaksi metabolisme enzim CYP1A2 terhadap senyawa evofolin B	84
37. Interaksi metabolisme enzim CYP1A2 terhadap senyawa kumarin.....	84
38. Interaksi metabolisme enzim CYP2C9 terhadap senyawa 5'-methoxylariciresinol	86
39. Interaksi metabolisme enzim CYP2C9 terhadap senyawa evofolin B	88
40. Interaksi metabolisme enzim CYP3A4 terhadap senyawa kumarin.....	89

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil kode SMILES senyawa kayu manis.....	107
2. Hasil nilai energi ikatan protein TGF- β 1	110
3. Visualisasi interaksi asam amino protein TGF- β 1 dan ligan uji .	113
4. Hasil nilai energi ikatan protein PDK-1	114
5. Visualisasi interaksi protein PDK-1 dan ligan uji	117
6. Nilai energi ikatan protein FAK.....	119
7. Visualisasi interaksi asam amino FAK dan ligan uji	123

DAFTAR SINGKATAN

ADME	Absorpsi distribusi metabolisme ekskresi
CADD	<i>Computer aided drug design</i>
CCE	<i>Cinnamomum cassia extract</i>
DCA	<i>Dichloroacetate</i>
EMT	<i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
ERK	<i>Extracellular regulated kinase</i>
FAK	<i>Focal Adhesion Kinase</i>
HIF 1 α	Faktor induksi hipoksia 1 α
LBDD	<i>Ligand Based drug design</i>
MMP-2	<i>Matrix metalloproteinase-2</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
NSCLC	<i>Non small cell lung cancer</i>
PDB	Protein Data Bank
PDK	<i>Pyruvate Dehydrogenase Kinase</i>
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
ROS	Reaktif oksigen spesies
SABR	Radioterapi ablatif stereotaktik
SBDD	<i>Structure based drug design</i>
SCLC	<i>Small cell lung cancer</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
U-PA	<i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
VS	Virtual skrining

ABSTRAK

ANGGITA DWI RISTANTI, 2024. ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL ADMET SENYAWA KULIT TANAMAN KAYU MANIS (*Cinnamomum cassia*) SEBAGAI KANDIDAT OBAT KANKER PARU-PARU, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Dwi Ningsih, M.Farm.

Kanker paru-paru merupakan salah satu kanker paling umum dan penyebab utama kematian secara global. Terapi konvensional seperti kemoterapi dan pembedahan memiliki risiko efek samping yang tinggi, sehingga diperlukan alternatif seperti pengobatan herbal. Kayu manis (*Cinnamomum cassia*) diketahui mengandung senyawa aktif yang berpotensi sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan memprediksi interaksi senyawa kulit kayu manis terhadap target protein kanker paru-paru serta mengevaluasi profil farmakokinetik dan toksisitasnya.

Metode meliputi penyaringan senyawa berdasarkan drug-likeness, validasi metode docking menggunakan *PyMOL* (RMSD), dan docking otomatis dengan *SwissDock*. Visualisasi interaksi ligan-protein dilakukan menggunakan *LigPlot+*. Senyawa hasil docking terbaik kemudian dianalisis profil farmakokinetik dan toksisitasnya secara *in silico*.

Hasil menunjukkan beberapa senyawa memiliki afinitas ikatan yang baik dan berinteraksi pada binding pocket yang sesuai dengan ligan asli. Senyawa *5'-methoxylariciresinol*, *rosavin*, *kumarin*, *(+)-isolariciresinol*, dan *evofolin B* menunjukkan interaksi yang kuat. Prediksi ADMET menunjukkan *evofolin B*, *(+)-isolariciresinol*, dan *rosavin* memiliki absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi yang baik serta toksisitas rendah. Ketiga senyawa ini berpotensi sebagai kandidat antikanker paru-paru.

Kata kunci : Kanker paru-paru, Kayu manis, Penambatan molekuler, Senyawa antikanker.

ABSTRACT

ANGGITA DWI RISTANTI, 2024. MOLECULAR DOCKING ANALYSIS AND ADMET PROFILE PREDICTION OF COMPOUNDS FROM CINNAMON BARK (*Cinnamomum cassia*) AS POTENTIAL LUNG CANCER DRUG CANDIDATES, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Dwi Ningsih, M.Farm.

Lung cancer is one of the most common types of cancer and a leading cause of death worldwide. Conventional therapies such as chemotherapy and surgery often carry high risks of side effects, prompting the need for alternative treatments such as herbal medicine. Cinnamon (*Cinnamomum cassia*) is known to contain active compounds with potential anticancer properties. This study aims to predict the interaction of cinnamon bark compounds with lung cancer target proteins and to evaluate their pharmacokinetic and toxicity profiles.

The method involved compound screening based on drug-likeness, docking method validation using PyMOL (RMSD), and automated docking with SwissDock. Ligand-protein interaction visualization was conducted using *LigPlot+*. The top docking compounds were then analyzed for their pharmacokinetic and toxicity profiles *in silico*.

The results showed that several compounds exhibited strong binding affinities and interacted within the binding pocket similar to the native ligand. The compounds *5'-methoxylariciresinol*, *rosavin*, *kumarin*, *(+)-isolariciresinol*, and *evofolin B* demonstrated favorable interaction. ADMET predictions indicated that *evofolin B*, *(+)-isolariciresinol*, and *rosavin* possess good absorption, distribution, metabolism, and excretion properties with low toxicity. These three compounds are predicted to be potential candidates for lung cancer therapy.

Keywords: Lung cancer, Cinnamon, Molecular docking, Anticancer compounds

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker paru-paru adalah salah satu kanker yang paling sering didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Sekitar 2,20 juta pasien baru didiagnosis dengan kanker paru-paru setiap tahun dan 75% dari mereka meninggal dalam waktu lima tahun setelah diagnosis (Li *et al.*, 2022). Kanker paru-paru, jenis yang paling umum saat ini, akan mencapai 3 juta kasus pada tahun 2035 (Kiri & Ryba, 2024). Kanker paru merupakan suatu keganasan pada paru yang terjadi karena perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, kanker paru dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) atau dari luar paru (metastasis). Kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (Joseph & Rotty, 2020).

Penyakit kanker paru dapat diobati dengan terapi konvensional seperti pembedahan, radiasi, dan kemoterapi, serta metode baru seperti terapi sel punca dan *targeted therapy*. Namun, kemoterapi sering menyebabkan efek samping toksik, termasuk rambut rontok, mual, diare, dan kelelahan, akibat kurangnya selektivitas obat antineoplastik terhadap sel kanker dibandingkan dengan sel sehat. Untuk mencari alternatif atau tambahan terapi, fitokimia muncul sebagai pilihan alami yang terjangkau dan memiliki beragam sifat farmakologis, termasuk aktivitas antikanker (Rodenak *et al.*, 2020).

Upaya pengembangan obat dapat dilakukan dengan pemodelan molekul atau uji *in silico* yang berperan dalam rangka merancang, menemukan serta optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat. Uji *in silico* dapat dilakukan dengan cara penambatan molekuler (*docking*) yang berfungsi untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa pada sel target. Penambatan akan menyelaraskan ligan ke dalam sel target dan akan menghasilkan nilai energi ikatan antara ligan dan reseptor. Energi ikatan yang semakin kecil menunjukkan semakin stabilnya ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dan reseptor, maka aktivitasnya semakin besar (Kesuma *et al.*, 2018).

Kayu manis (*Cinnamomum cassia*) dari famili *Lauraceae* memiliki efek antikanker. Lebih dari 160 bahan kimia telah diidentifikasi, dengan kandungan utama meliputi terpenoid,

fenilpropanoid, dan lainnya (Zhang *et al.*, 2019). Telah dilakukan berbagai penelitian, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, yang mengeksplorasi potensi kayu manis sebagai terapi untuk kanker paru-paru. Ekstrak *Cinnamomum cassia* (CCE) menurunkan ekspresi protein mesenkimal seperti vimentin dan fibronectin, serta meningkatkan ekspresi E-cadherin yang sebelumnya dipicu oleh *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- β 1). Selain itu, CCE juga mengurangi aktivitas enzim *matrix metalloproteinase-2* (MMP-2) dan *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA) yang diinduksi oleh TGF- β 1, sehingga mampu menghambat invasi dan motilitas sel kanker (Lin *et al.*, 2017). CCE juga menurunkan *phosphorylated focal adhesion kinase* (p-FAK) dan *phosphorylated extracellular signal-regulated kinases* (p-ERK 1/2). Dengan menghambat jalur FAK dan ERK, serta menurunkan aktivitas u-PA dan MMP-2, CCE mengurangi migrasi dan invasi sel kanker (Wu *et al.*, 2018). Kayu manis memiliki potensi antikanker dengan menghambat piruvat dehidrogenase kinase 1 (PDK 1), yang menurunkan produksi laktat dan meningkatkan spesies oksigen *reaktif*. Peningkatan spesies oksigen *reaktif* merusak membran mitokondria dan memicu apoptosis melalui aktivasi Bax dan penurunan Bcl-2 (Lee *et al.*, 2018).

Sinamaldehid komponen utama dari kayu manis meningkatkan ekspresi *Itchy E3 Ubiquitin Protein Ligase*, penghambat jalur *Wnt/ β -catenin*, melalui induksi hsa_circ_0043256. Molekul hsa_circ_0043256 ini berfungsi dengan mengikat miR-1252 dan mengurangi ketersediaan miRNA tersebut untuk berinteraksi dengan target mRNA-nya. Dengan menghambat jalur ini, sinamaldehid mengurangi proliferasi sel kanker (Tian *et al.*, 2017). Sinamaldehid menghambat *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT) dengan meningkatkan E-cadherin dan menurunkan ekspresi protein mesenkimal. Ia juga menghambat jalur *Wnt/ β -catenin* yang berperan dalam proliferasi sel kanker, serta mengurangi ekspresi faktor induksi hipoksia 1 α , yang terkait dengan respons hipoksia (Wu *et al.*, 2017).

Target protein yang dipilih dalam penelitian ini didasarkan pada temuan yang telah dijabarkan sebelumnya mengenai efek antikanker dari kayu manis. TGF- β 1 dipilih sebagai target protein untuk penambatan molekul senyawa dari kayu manis terhadap kanker paru-paru karena perannya yang sangat penting dalam proses metastasis dan progresi kanker, khususnya melalui mekanisme *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) (Lin *et al.*, 2017). Piruvat dehidrogenase kinase 1

(PDK1) dipilih sebagai target karena keterlibatannya dalam regulasi metabolisme sel kanker, yang berdampak pada produksi laktat dan reaktivitas oksigen spesies (Lee *et al.*, 2018). Penurunan kadar *phosphorylated focal adhesion kinase* (p-FAK) juga menjadi target, mengingat peran p-FAK dalam Jalur sinyal yang mempengaruhi motilitas, proliferasi, migrasi, dan kematian sel (Wu *et al.*, 2018).

Beberapa protein tersebut, akan diuji menggunakan ligan uji dari senyawa dalam tanaman kayu manis yang diperoleh dari jurnal (Zhang *et al.*, 2019). Ligan-ligan uji yang didapatkan akan diskriminasi *drug-likeness* dan profil ADMETnya dahulu sebelum diujikan dengan protein target untuk menilai secara kualitatif peluang suatu molekul menjadi obat oral sehubungan dengan bioavailabilitasnya yang mirip dengan obat yang dapat dikonsumsi secara oral oleh manusia sebagai penapisan awal untuk pengembangan obat (Daina *et al.*, 2017).

Penelitian ini akan melakukan analisis penambatan molekuler senyawa dalam tanaman kayu manis yang telah diskriminasi *drug-likeness*. Sebagai ligan uji terhadap protein kanker paru-paru sebagai kandidat obat antikanker paru-paru. Penambatan molekuler dilakukan dengan *webserver SwissDock* berbasis algoritma *Autodock Vina*, *LigPlot+* sebagai perangkat lunak visualisasi. Senyawa hasil docking terbaik kemudian dianalisis profil farmakokinetik dan toksisitasnya secara *in silico*. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membantu memahami interaksi molekuler, mengevaluasi potensi ligan, dan sebagai panduan untuk menentukan senyawa yang akan diujikan sebagai antikanker paru-paru dalam penelitian selanjutnya.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini yaitu :

- 1 Senyawa apa sajakah dalam tanaman kayu manis yang memiliki interaksi baik berdasarkan nilai energi ikatan rendah dan afinitas tinggi terhadap molekul target kerja kanker paru-paru?
- 2 Bagaimana pola interaksi asam amino antara senyawa aktif kulit kayu manis dan ligan alami pada molekul target kerja kanker paru-paru?
- 3 Bagaimana profil ADMET senyawa terpilih dari tanaman kayu manis sebagai kandidat obat kanker paru-paru?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang dan rumusan masalah yang telah dikemukakan, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

- 1 Mengidentifikasi senyawa dalam kulit tanaman kayu manis (*Cinnamomum cassia*) yang memiliki nilai energi ikatan rendah dan afinitas tinggi terhadap molekul target kerja kanker paru-paru berdasarkan hasil penambatan molekuler.
- 2 Menganalisis pola interaksi residu asam amino antara senyawa aktif dari kulit kayu manis dan ligan alami pada molekul target kerja kanker paru-paru untuk mengevaluasi kemiripan situs pengikatan.
- 3 Memprediksi profil ADMET dari senyawa terpilih kulit kayu manis untuk menilai kelayakannya sebagai kandidat obat kanker paru-paru.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian data hasil penambatan molekuler senyawa-senyawa yang terkandung dalam tanaman kayu manis terhadap molekul target kerja kanker paru-paru mengenai interaksi dan kemiripan ikatan asam amino antara ligan uji dan ligan alami sehingga dapat membantu dalam pengembangan obat baru antikanker paru-paru. Bagi peneliti sendiri, penelitian ini dapat menambah wawasan terkait data yang didapatkan serta keterampilan dalam penambatan molekuler.