

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Paru-paru**

##### **1. Deskripsi penyakit kanker paru-paru**

Kanker merupakan kondisi dimana sel-sel dalam tubuh tumbuh tidak terkendali, yang menyebabkan penyakit keganasan terjadi (Indra *et al.*, 2022). Kanker paru adalah kondisi dimana ada pertumbuhan sel yang tak terkendali di saluran nafas karena terjadinya perubahan genetik pada sel epitelnya. Keganasan bisa timbul dari organ paru-paru itu sendiri (primer) atau dari luar paru-paru (metastasis). Definisi dari kanker paru primer adalah tumor ganas yang timbul dari epitel bronkus (Indra *et al.*, 2022).

Kanker paru-paru jarang terjadi sebelum usia 50 tahun, namun meningkat risikonya seiring bertambahnya usia, dengan pria lebih rentan terkena dibandingkan dengan wanita. Walau merokok didapati menyumbang kepada 80%–90% kes kanker paru-paru, hanya kira-kira 15% perokok yang mengidap penyakit ini, menandakan adanya kerentanan genetik. Intensitas serta durasi merokok memiliki dampak yang kuat pada risiko kesehatan, namun menjauhi atau mengurangi kebiasaan merokok dapat memberikan pengurangan risiko yang signifikan. Paparan kepada asap rokok, termasuk dari perokok pasif, dan penggunaan tembakau dalam bentuk lain, turut meningkatkan risiko kesihatan. Paparan asbes maupun radon, bersama dengan faktor-faktor seperti penyakit paru obstruktif kronis atau riwayat keluarga, ikut meningkatkan risiko terkena kanker paru-paru (Jaime *et al.*, 2016).



**Gambar 1. Jenis kanker paru-paru** (Saller & Boyle, 2022).

Kanker paru-paru diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan tampilan mikroskopisnya. Kelompok pertama adalah

karsinoma sel kecil (SCLC), yang mencakup sekitar 15% dari semua tumor paru-paru. Kelompok kedua adalah kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC), yang mencakup sekitar 84% (Harðardóttir *et al.*, 2022).

Kanker paru-paru non-sel kecil adalah entitas heterogen yang terdiri atas beberapa tipe histologis. Tipe yang paling umum adalah adenokarsinoma paru, yang menyumbang sekitar 50% dari kasus. Diikuti oleh karsinoma sel skuamosa paru dengan proporsi sekitar 30%, dan karsinoma sel besar paru sebesar 10%. Selain itu, terdapat juga kombinasi fenotipe histologis, seperti karsinoma adenoskuamosa, serta entitas histologis langka, termasuk tumor karsinoid atipikal, adenokarsinoma bronkial, dan karsinoma sarcomatoid (Saller & Boyle, 2022).

## **2. Pengobatan kanker paru-paru**

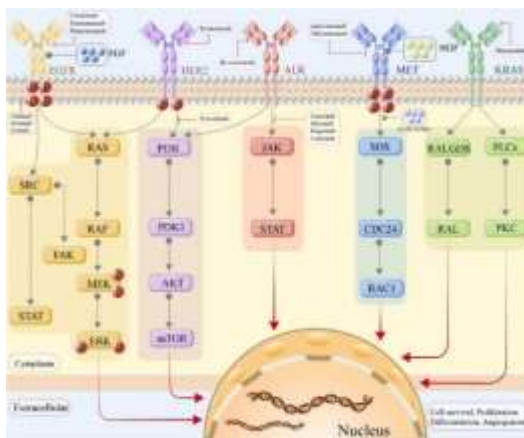
Perawatan pasien dengan kanker paru-paru bergantung pada stadium kanker, subtype tumor, dan kondisi medis lain yang terkait dengan pasien. Pada NSCLC, operasi menjadi pilihan pengobatan utama pada stadium awal, karena memberikan peluang penyembuhan yang paling besar. Teknik bedah minimal seperti torakoskopi berbantuan video dan teknik robotik telah tersedia secara luas (O'Dowd *et al.*, 2021).

Radioterapi radikal dalam bentuk radioterapi ablatif stereotaktik harus diberikan kepada pasien dengan NSCLC stadium awal (stadium I – II) yang memilih untuk tidak menjalani operasi atau yang tidak dianggap sebagai kandidat bedah yang baik, seringkali karena kondisi fisiologis yang buruk dan/atau penyakit penyerta lainnya. Radioterapi ablatif stereotaktik mengarahkan beberapa berkas radiasi kecil ke tumor dari berbagai sudut. Jaringan sehat dilindungi dari kerusakan karena tumor menerima dosis radiasi yang lebih tinggi, sementara jaringan di sekitarnya menerima dosis yang jauh lebih rendah (O'Dowd *et al.*, 2021). Perawatan biologis menggunakan mutasi atau penataan ulang genetik sebagai pengganti kemoterapi konvensional. Jika terdapat penanda imun, seperti ligan kematian terprogram 1, pada sel tumor untuk adenokarsinoma (tanpa mutasi target) dan karsinoma sel skuamosa, inhibitor titik pemeriksaan imun disarankan baik secara mandiri maupun dalam kombinasi dengan kemoterapi (O'Dowd *et al.*, 2021).

**Tabel 1. Terapi target molekuler untuk pengobatan kanker paru-paru (Yuting *et al.*, 2023)**

Obat	Target	Tipe kanker	Fase klinik
Erlotinib	EGFR	NSCLC	II
Ipilimumab, Erlotinib, Crizotinib, Nivolumab	ALK	NSCLC	I
Cabozantinib	MET	NSCLC	II
Binimetinib, Palbociclib	KRAS	NSCLC	I/II
Inetetamab, Pytotinib	HER2	NSCLC	III
Tarlatamab, Carboplatin, Etoposide, Atezolizumab, Durvalumab	PD-L1	SCLC	I
Pemigatinib	FGFR	NSCLC	II
Foretinib, Erlotinib hydrochloride	VEGFR2	NSCLC	I/II
Lorlatinib	ROS1	NSCLC	II
Cabozantinib	RET	NSCLC	II
Encorafenib, Binimetinib	BRAFV600E	NSCLC	II
Sintilimab, IBI310	CTLA4	NSCLC	I

Tabel 1 menunjukkan obat-obatan tertentu yang digunakan dalam terapi kanker paru-paru, seperti gefitinib, trastuzumab, alectinib, amivantamab, dan binimetinib, berfungsi untuk menghambat jalur terkait secara selektif, termasuk tetapi tidak terbatas pada EGFR, HER2, ALK, MET, dan KRAS. Pengaturan jalur pensinyalan ini berdampak langsung pada proliferasi, kelangsungan hidup, migrasi, invasi, dan diferensiasi sel tumor, sehingga mengakibatkan penekanan pertumbuhan tumor (Yuting *et al.*, 2023).



**Gambar 2. Skema terapi target molekuler pengobatan kanker paru-paru (Yuting *et al.*, 2023)**

Alternatif pengobatan kanker lainnya adalah perawatan multimoda. Pasien dengan kanker paru stadium II dan III yang telah menjalani operasi pengangkatan seluruhnya dan memiliki status kinerja

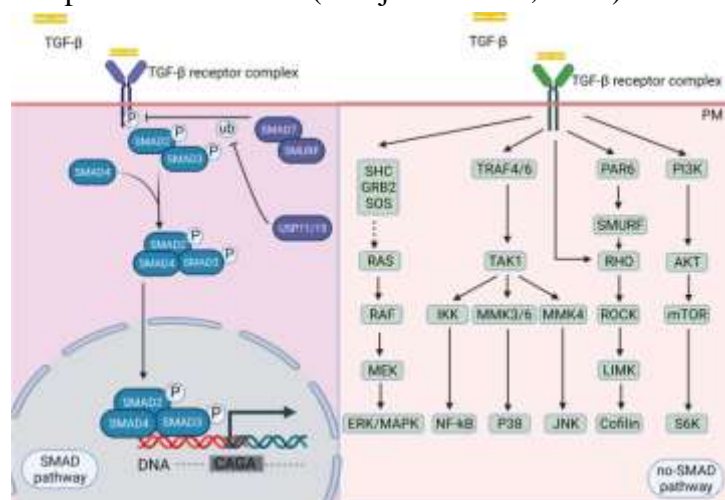
yang baik akan diberikan kemoterapi tambahan pasca operasi. *National Institute for Health and Care Excellence* merekomendasikan agar penggunaan kemoradioterapi kombinasi dipertimbangkan, yang diikuti dengan pembedahan untuk sebagian kecil pasien yang sesuai dengan kriteria penyakit stadium IIIA yang dapat dioperasi. Pasien dengan NSCLC stadium II atau III yang tidak memenuhi syarat untuk menjalani pembedahan atau yang menolak pembedahan harus diberikan kemoradioterapi kombinasi jika mereka cukup bugar. Jika seseorang memenuhi kriteria kelayakan yang ketat untuk *Cancer Drugs Fund*, monoterapi durvalumab dapat diberikan, karena telah terbukti dalam uji klinis dapat meningkatkan kelangsungan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas progresi (O'Dowd *et al.*, 2021).

SCLC adalah jenis kanker paru-paru yang lebih agresif dibandingkan dengan dengan NSCLC. Perawatan pembedahan dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan penyakit dini yang memiliki tumor tidak lebih dari 3 cm dan tanpa penyebaran ke kelenjar getah bening. Kemoterapi dapat diberikan kepada pasien dengan status kinerja yang baik dan diobati dengan radioterapi. Penting bagi pasien dengan penyakit yang luas untuk memulai kemoterapi secepat mungkin. Meskipun respons terhadap kemoterapi seringkali baik, sayangnya, hasil jangka panjang tetap sangat buruk karena sering terjadinya kekambuhan dini (O'Dowd *et al.*, 2021).

### **3. Jalur sinyal dan protein kanker paru-paru**

Terdapat banyak gen target yang dapat ditargetkan dalam kanker paru-paru. Pertama, terdapat mutasi aktif pada berbagai proto-onkogen, seperti KRAS, EGFR, BRAF, PI3K, MEK, dan HER2. Perlu dicatat bahwa EGFR (reseptor faktor pertumbuhan epidermal) memiliki peran penting dalam mengatur proliferasi sel normal, apoptosis, dan fungsi seluler lainnya. Sekitar 10% pasien NSCLC di AS dan 35% di Asia Timur memiliki mutasi EGFR yang terkait dengan tumor. Kedua, terdapat perubahan struktural pada ALK, ROS1, dan mungkin RET. Ketiga, amplifikasi proto-onkogen seperti MET pada adenokarsinoma, FGFR1, dan DDR2 pada karsinoma sel skuamosa paru juga terdeteksi. Selain itu, terdapat overekspresi gen onkogenik oleh mikro RNA (miRNA) dan inaktivasi Gen Penekan Tumor (TSG), termasuk TP53, RB1, CDKN2A, FHIT, RASSF1A, dan PTEN. Terakhir, peningkatan aktivitas telomerase berkontribusi pada keabadian sel dengan mempertahankan panjang telomer melalui sintesis telomer baru dan

perpanjangan telomer yang sudah ada, yang terjadi pada 100% SCLC dan 80% hingga 85% dari NSCLC. Gen hTERT juga mengalami amplifikasi pada 57% NSCLC (Lemjabbar *et al.*, 2015).



Gambar 3. Jalur SMAD dan non-SMAD TGF- $\beta$  (Peng *et al.*, 2022).

**3.1 Jalur TGF- $\beta$ 1.** *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- $\beta$ 1) adalah sitokin multifungsi yang berperan penting dalam perkembangan embrio, regulasi sistem imun, serta homeostasis jaringan. Dalam kondisi normal, TGF- $\beta$ 1 berperan menjaga keseimbangan sel, namun dalam kondisi patologis seperti kanker, ekspresi TGF- $\beta$ 1 sering meningkat secara berlebihan. Gambar 3 menunjukkan Jalur sinyal TGF- $\beta$ 1 terdiri atas dua mekanisme utama, yaitu jalur SMAD dan non-SMAD. Pada jalur SMAD, TGF- $\beta$ 1 mengaktivasi reseptor TGF- $\beta$  tipe II dan I, yang kemudian memfosforilasi protein SMAD2/3, lalu membentuk kompleks dengan SMAD4 dan berpindah ke inti sel untuk mengatur ekspresi gen target (Peng *et al.*, 2022).

TGF- $\beta$ 1 memiliki peran ganda dalam kanker, bergantung pada tahapan penyakitnya. Pada tahap awal tumorigenesis, TGF- $\beta$ 1 dapat berfungsi sebagai penekan tumor dengan menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis. Namun, pada tahap lanjut, TGF- $\beta$ 1 justru berperan sebagai promotor tumor dengan mendorong EMT, peningkatan invasi sel, angiogenesis, dan immunosupresi. Ekspresi berlebihan TGF- $\beta$ 1 juga meningkatkan produksi protein mesenkimal seperti vimentin dan fibronectin, serta aktivasi enzim proteolitik seperti MMP-2 dan u-PA, yang berkontribusi terhadap metastasis (Peng *et al.*, 2022).

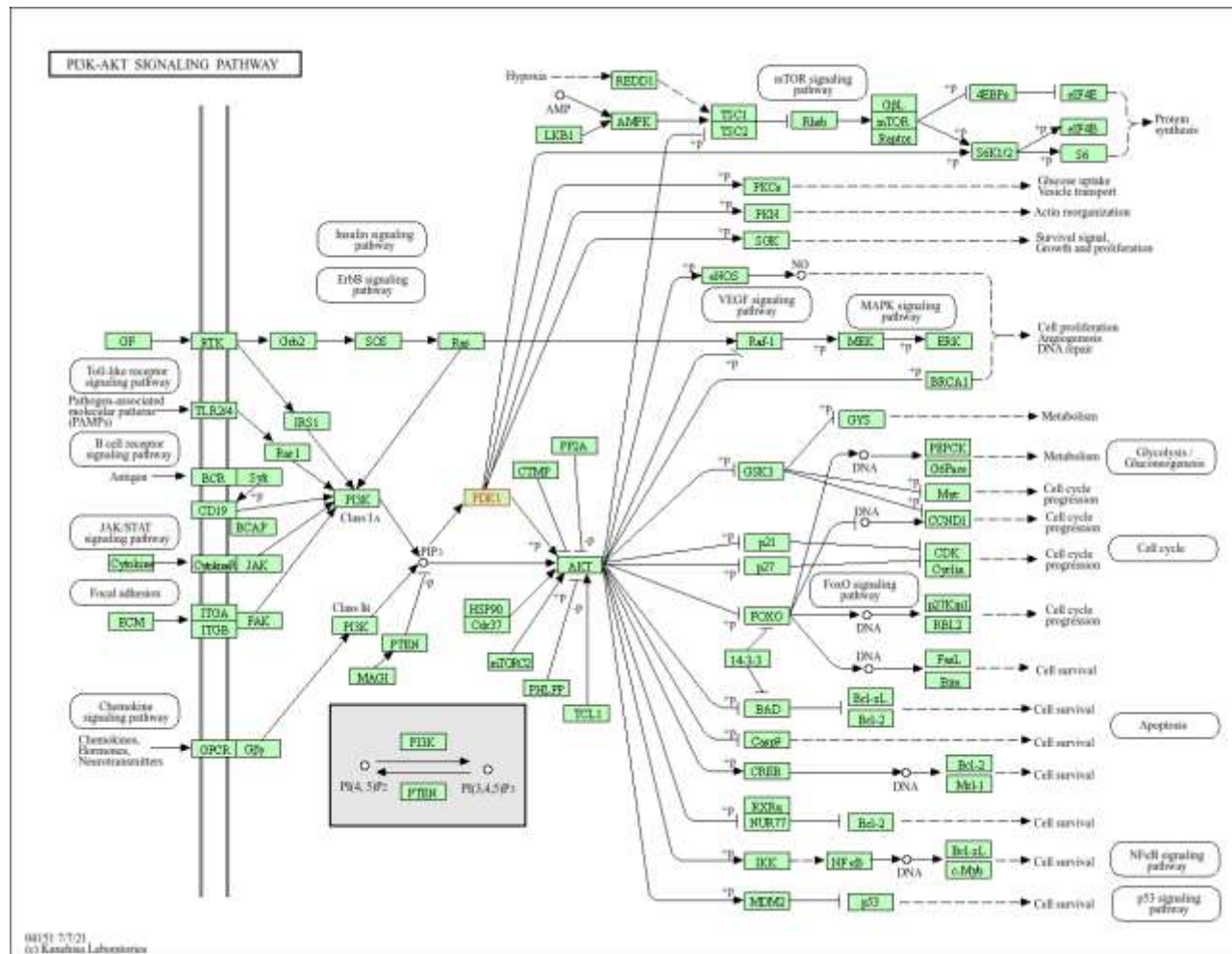
Aktivasi TGF- $\beta$ 1 memicu transduksi sinyal melalui jalur Smad dan non-Smad, yang mengatur banyak proses seluler seperti migrasi, invasi, dan perubahan fenotipe sel. Jalur Smad memainkan peran utama dalam menginduksi EMT dengan menekan ekspresi E-cadherin (penanda epitel) dan meningkatkan ekspresi gen mesenkimal. Sementara itu, jalur non-Smad, seperti PI3K/AKT, MAPK, dan JNK, juga berkontribusi terhadap pertumbuhan tumor dan resistensi terhadap apoptosis. Selain itu, TGF- $\beta$ 1 menciptakan lingkungan mikro tumor (TME) yang immunosupresif dengan meningkatkan sel T regulator (Treg) dan menekan aktivitas sel imun seperti natural killer (NK) dan sel T efektor (Peng *et al.*, 2022).

**3.2 Pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1).** Sel kanker seringkali mengalami perubahan metabolisme yang memungkinkan mereka untuk menghasilkan energi melalui glikolisis, bahkan ketika tersedia oksigen, yang dikenal sebagai efek Warburg. Sel kanker mendapatkan keuntungan dalam pertumbuhan dan mendorong perkembangan tumor melalui pemrograman ulang metabolik. Sejumlah bukti menunjukkan bahwa tingkat ekspresi GLUT yang tinggi dan enzim-enzim glikolitik seperti heksokinase, PDK, GAPDH, PK, dan LDH berhubungan dengan pertumbuhan kanker secara agresif (Xu *et al.*, 2022)

Piruvat dehidrogenase (PDH) mengkatalisis perubahan piruvat menjadi asetil-koenzim A, yang kemudian masuk ke dalam siklus Krebs untuk menghasilkan adenosin trifosfat bagi sel. Aktivitas PDH diatur oleh PDK. Dalam kondisi hipoksia, piruvat diubah menjadi laktat melalui reaksi yang dikatalisis oleh laktat dehidrogenase 5. Namun, pada sel kanker, piruvat dapat diubah menjadi laktat meskipun oksigen tersedia, yang dikenal sebagai glikolisis aerobik atau efek Warburg (Koukourakis *et al.*, 2005).

PDK1 berfungsi sebagai target langsung HIF1 $\alpha$ , yang merupakan pengatur utama dalam kondisi hipoksia dan berhubungan erat dengan peningkatan glikolisis. Hipoksia seringkali terjadi pada sel kanker yang cepat membelah. Ekspresi HIF1 $\alpha$  berkorelasi positif dengan ekspresi PDK1, yang menunjukkan bahwa keduanya saling mempengaruhi dalam proses metabolisme sel kanker. Menargetkan PDK1 dapat meningkatkan efek antiproliferasi dengan menghambat respons seluler terkait hipoksia. Dengan menghambat aktivitas PDK1, piruvat tidak akan diubah menjadi laktat dalam proses fermentasi, melainkan dioksidasi di

dalam mitokondria. Sehingga mengurangi energi yang dihasilkan dari proses fermentasi dan menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker secara lebih efektif (Dyrstad *et al.*, 2021).



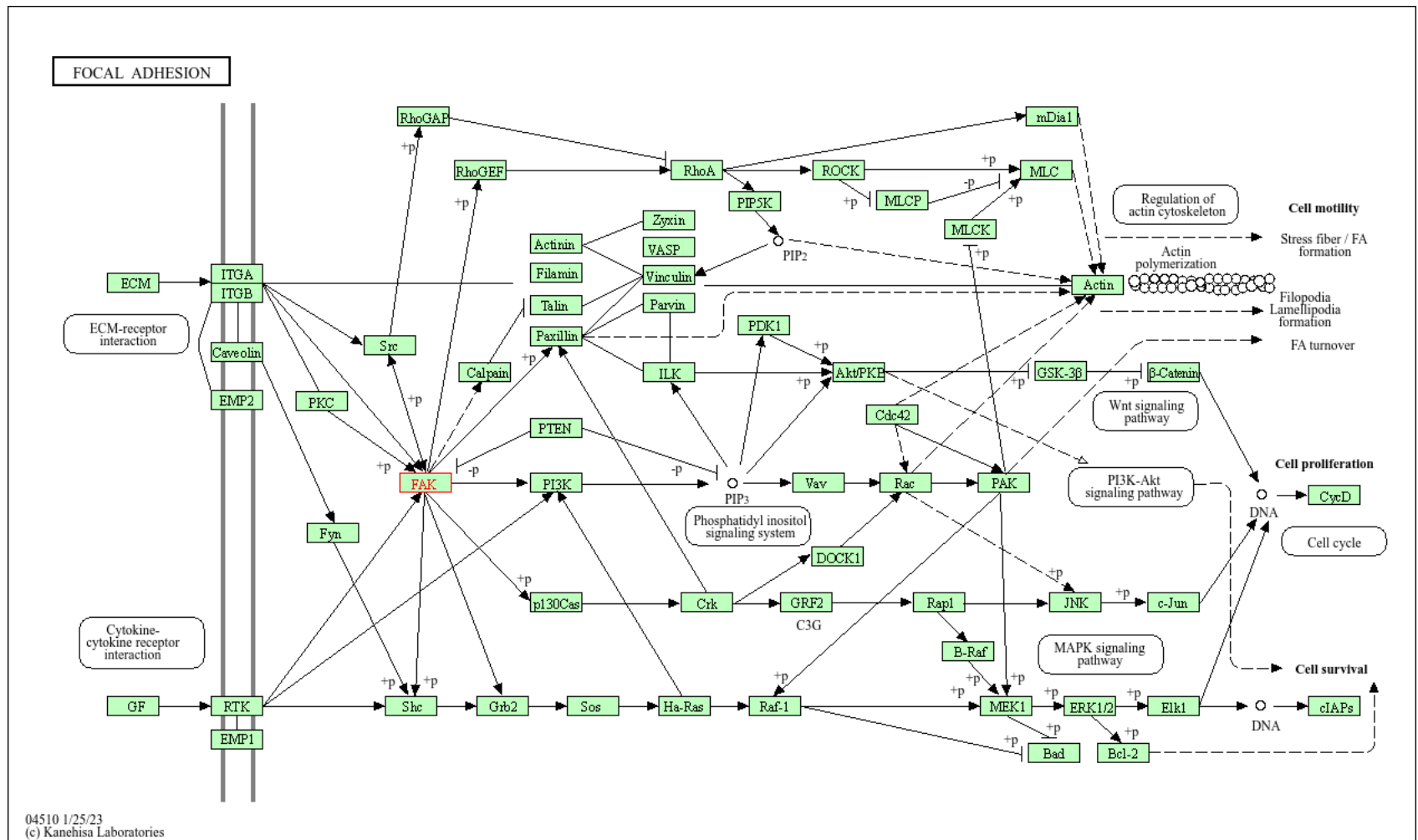
**Gambar 4. Jalur sinyal PI3K/AKT (Kanehisa & Goto, 2000)**



**3.3 Focal adhesion kinase (FAK).** *Focal adhesion kinase* (FAK) adalah protein tirosin kinase non-reseptor yang diidentifikasi sebagai molekul pensinyalan penting yang memediasi interaksi antara host dan tumor, mempengaruhi adhesi sel, invasi, angiogenesis, dan metastasis melalui proses ikatan silang dengan jalur pensinyalan reseptor Src, integrin, dan faktor pertumbuhan. FAK diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai jenis keganasan, termasuk kanker paru-paru, dimana amplifikasi gen FAK berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk (Zhang *et al.*, 2016).

Aktivasi FAK terutama terjadi melalui dimerisasi, yang dipicu saat reseptor integrin berikatan dengan protein matriks ekstraseluler. Proses ini menyebabkan autofosforilasi FAK di situs Y397, yang selanjutnya meningkatkan interaksi dengan kinase dari keluarga Src dan memfasilitasi fosforilasi pada Jalur sinyal lainnya, seperti ERK dan PI3K/AKT. FAK juga terlibat dalam transisi epitel-mesenkimal (EMT) dan pengaturan *microenvironment* tumor. Selain itu, interaksi dengan reseptor faktor pertumbuhan, seperti MET dan EGFR, dapat menghilangkan penghambatan diri FAK, menginduksi aktivasi lebih lanjut. Peningkatan kekakuan sel-ECM dan interaksi lipid fosfatidilinositol juga berkontribusi pada aktivasi FAK, yang pada gilirannya mempengaruhi motilitas sel dan perkembangan tumor (Zhang *et al.*, 2022).

Eksresi berlebihan FAK pada NSCLC berhubungan dengan stadium, sub tipe adenokarsinoma, dan metastasis ke kelenjar getah bening, meskipun hubungan ini dengan prognosis masih belum jelas. FAK berperan dalam meningkatkan proliferasi, migrasi, invasi, dan kapasitas glikolisis sel tumor melalui aktivasi jalur FAK/PI3K/AKT, yang dipicu oleh ENO1. Penipisan FAK dengan siRNA dapat menghambat fosforilasi molekul seperti ERK 1/2, PI3K, dan Akt. Selain itu, PKM2 sekretori berikatan dengan integrin  $\beta 1$  untuk mengaktifkan sumbu FAK/SRC/ERK, mendorong metastasis, sementara OPN sekretori menyebabkan resistensi terhadap EGFR-TKI dengan mengaktifkan jalur integrin  $\alpha V\beta 3$ /FAK. Temuan ini menunjukkan potensi FAK sebagai target terapeutik dalam pengobatan kanker paru-paru (Zhang *et al.*, 2022).



**Gambar 5. Jalur sinyal *Focal Adhesion* (Kanehisa & Goto, 2000)**

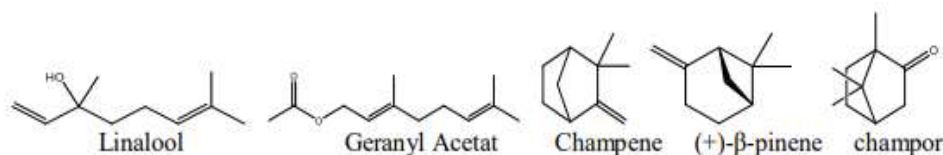
## B. Senyawa Tanaman Kayu Manis

### 1. Kayu manis

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Magnoliidae
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Cinnamomum</i>
Spesies	: <i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl

### 2. Kandungan senyawa kimia tanaman kayu manis

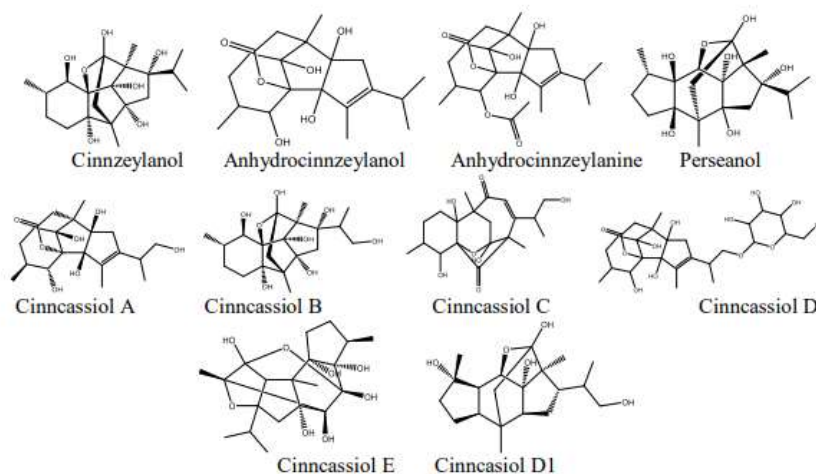
Kayu manis adalah jenis rempah-rempah yang umum digunakan dalam makanan dan memiliki berbagai manfaat kesehatan, seperti sifat antijamur, antiinflamasi, antioksidan, anti alergi, serta antitumor. Berdasarkan penelitian telah ditemukan 166 senyawa dalam tanaman kayu manis. Senyawa-senyawa tersebut terdiri atas terpenoid, fenilpropanoid, lignan, lakton, dan komponen lain. Terpenoid adalah senyawa utama dalam minyak atsiri kayu manis. Minyak atsiri dari tanaman memiliki berbagai fungsi biologis dan aktivitas fisiologis yang penting. Minyak atsiri yang memiliki efek antibakteri, antivirus, antitumor, dan antiinflamasi yang kuat merupakan komponen karakteristik utama dari famili Lauraceae. Terpenoid dalam kayu manis terdiri atas monoterpen, diterpen, dan seskuiterpen (Zhang *et al.*, 2019).



**Gambar 6. Struktur kimia monoterpen kulit kayu manis** (Zhang *et al.*, 2019)

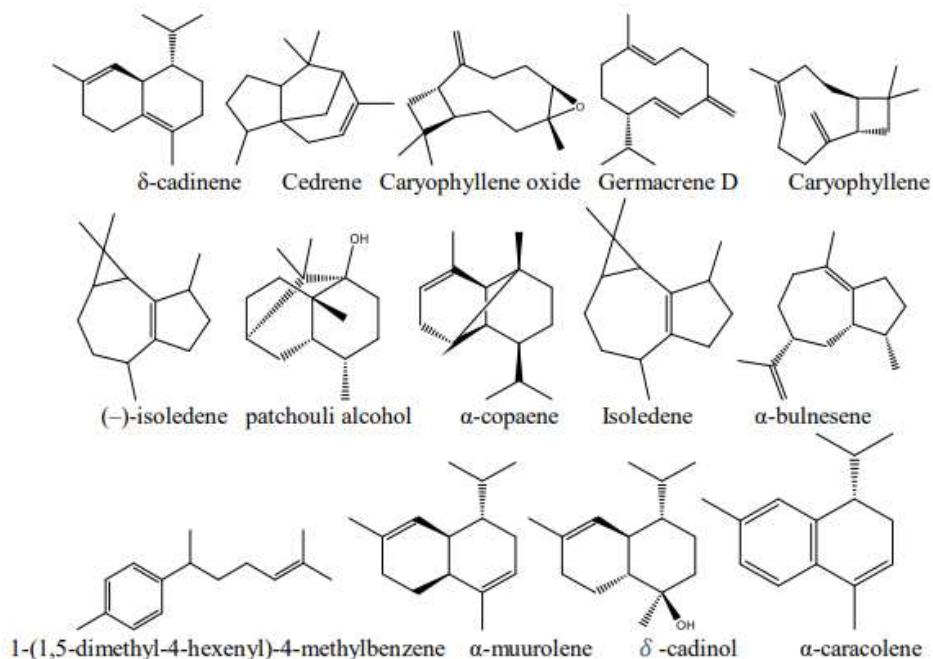
Gambar 6 menunjukkan struktur monoterpen dalam kayu manis terdiri atas beberapa senyawa yaitu linalool, geranyl acetate, champene, (+) β-pinene, dan camphor. Linalool terdiri atas dua gugus isoprena yang terhubung dengan satu kelompok hidroksil (-OH). Geranyl acetate merupakan ester yang terdiri atas geraniol dan asam asetat, memiliki ikatan rangkap dan struktur linier. Camphene ditandai dengan struktur monoterpen yang memiliki dua cincin yang terhubung. (+) β-Pinene

adalah senyawa bisiklik yang terdiri atas dua siklus yang menyatu, sedangkan camphor memiliki struktur kompleks yang mencakup gugus karbonil ( $C=O$ ) dan beberapa ikatan rangkap.



**Gambar 7. Struktur kimia diterpen kulit kayu manis** (Zhang *et al.*, 2019)

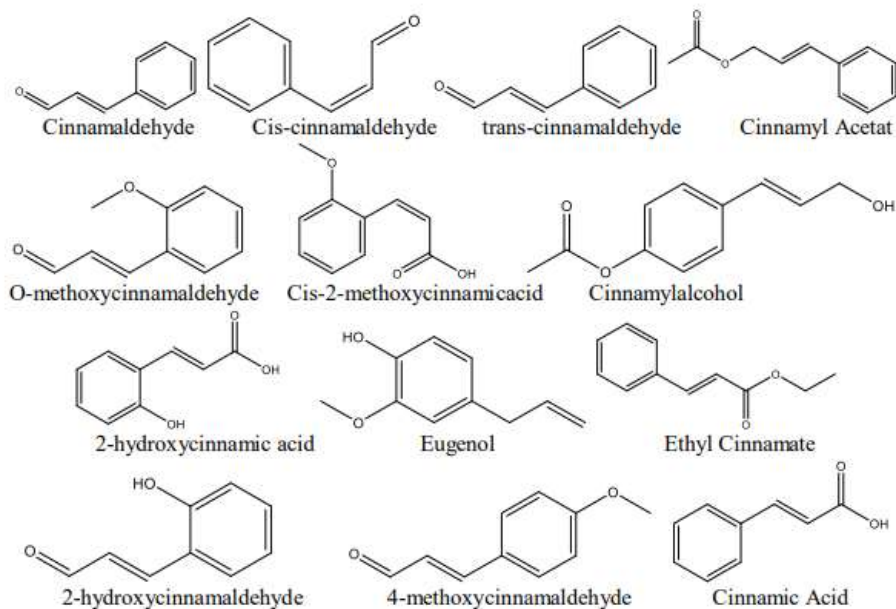
Gambar 7 menunjukkan struktur diterpen dalam kayu manis terdiri atas beberapa senyawa, termasuk cinnzeylanol, anhydrocinnzeylanine, anhydrocinnzeyl, perseanol, serta berbagai jenis cinncassiol (A, B, C, D, E, D1). Cinnzeylanol memiliki struktur kompleks dengan beberapa gugus hidroksil ( $-OH$ ) yang terikat pada rangkaian karbon. Anhydrocinnzeylanine merupakan derivat dari cinnzeylanol dan menunjukkan perubahan struktur dengan penghilangan gugus tertentu. Anhydrocinnzeyl memiliki struktur serupa tetapi tanpa beberapa gugus tambahan. Perseanol ditandai dengan beberapa gugus hidroksil dan struktur yang lebih rumit. Sementara itu, cinncassiol A, B, C, D, E, dan D1 masing-masing menunjukkan variasi dalam jumlah dan posisi gugus hidroksil, serta jalinan karbon yang berbeda.



**Gambar 8. Struktur kimia seskuiterpen kulit kayu manis** (Zhang *et al.*, 2019)

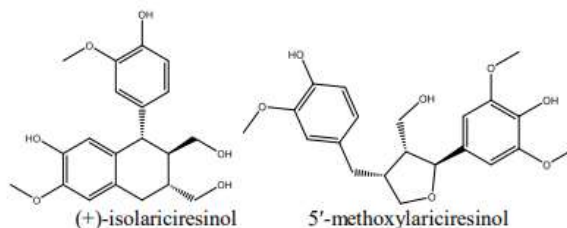
Gambar 8 menunjukkan struktur seskuiterpen dalam kayu manis dari beberapa senyawa, yaitu  $\delta$ -cadinene, cedrene, caryophyllene oxide, germacrene D, caryophyllene, (-)-isolekene, patchouli alcohol,  $\alpha$ -copaene, Isolekene,  $\alpha$ -bulnesene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)benzen,  $\alpha$ -muurolene,  $\delta$ -cadinol, dan  $\alpha$ -caracole.  $\delta$ -cadinene memiliki struktur seskuiterpen dengan beberapa ikatan rangkap dan jalinan karbon yang kompleks, sementara cedrene terdiri atas struktur seskuiterpen yang mengindikasikan keberadaan cincin. Caryophyllene oxide menunjukkan struktur kompleks dengan gugus oksigen dan ikatan rangkap, sedangkan germacrene D ditandai dengan struktur seskuiterpen yang memberikan kekakuan pada rangkaian karbon. Caryophyllene memiliki struktur seskuiterpen mirip Cedrene, tetapi dengan variasi jalinan karbon. (-)-Isolekene juga menunjukkan struktur seskuiterpen, sedangkan *patchouli alcohol* memiliki gugus hidroksil (-OH) dan struktur yang lebih kompleks.  $\alpha$ -copaene dan  $\alpha$ -bulnesene memiliki struktur seskuiterpen dengan konfigurasi unik, sedangkan Isolekene ditandai dengan lebih banyak ikatan rangkap. 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl) benzena memiliki struktur aromatik dengan rantai samping, dan  $\alpha$ -muurolene menunjukkan struktur seskuiterpen dengan beberapa ikatan rangkap. Terakhir,  $\delta$ -cadinol menunjukkan adanya gugus hidroksil dalam struktur

seskuiterpen, sementara  $\alpha$ -caracole memiliki struktur seskuiterpen yang kompleks.



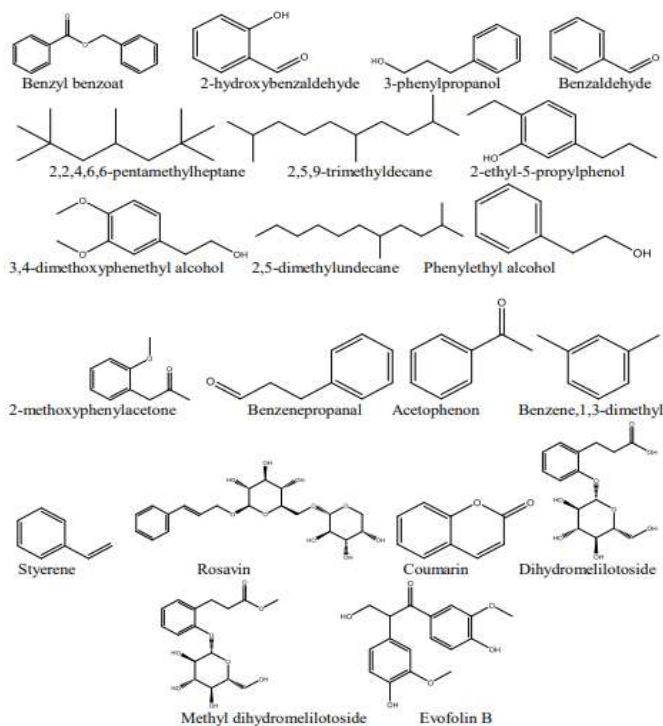
**Gambar 9. Struktur kimia fenilpropanoid kulit kayu manis** (Zhang *et al.*, 2019)

Gambar 9 menunjukkan struktur fenilpropanoid dalam kayu manis terdiri atas beberapa senyawa, yakni cinnamaldehyde, cis-cinnamaldehyde, trans-cinnamaldehyde, cinnamyl acetate, o-methoxycinnamaldehyde, cis-2-methoxycinnamic acid, cinnamyl alcohol, 2-hydroxycinnamic acid, eugenol, ethyl cinnamate, 2-hydroxycinnamaldehyde, dan 4-methoxycinnamaldehyde. Cinnamaldehyde memiliki gugus aldehid dan rantai karbon, sedangkan cis dan trans-cinnamaldehyde berbeda dalam konfigurasi ikatan rangkap. Cinnamyl acetate adalah ester yang mengandung gugus acetate, sementara o-methoxycinnamaldehyde memiliki gugus metoksi. Cis-2-methoxycinnamic acid mengandung gugus metoksi dan asam karboksilat, sementara cinnamyl alcohol menunjukkan keberadaan gugus hidroksil. 2-hydroxycinnamic acid juga memiliki gugus hidroksil dan asam karboksilat. Eugenol terdiri atas cincin benzena dengan ikatan rangkap dan gugus hidroksil, sedangkan ethyl cinnamate adalah ester dari cinnamic acid dan etanol. 2-hydroxycinnamaldehyde mengandung gugus hidroksil dan aldehid, dan 4-methoxycinnamaldehyde memiliki gugus metoksi pada posisi 4 di cincin benzena.



**Gambar 10.** Struktur kimia lignan kulit kayu manis (Zhang *et al.*, 2019)

Gambar 10 menunjukkan struktur lignan dalam tanaman kayu manis yaitu (+)-isolaricresinol dan 5'-methoxylaricresinol. (+)-Isolaricresinol memiliki dua cincin fenolik yang terhubung melalui rantai karbon, dilengkapi dengan beberapa gugus hidroksil (-OH) dan ikatan rangkap yang memberikan stabilitas. Sementara itu, 5'-methoxylaricresinol mirip dengan (+)-isolaricresinol, tetapi mengandung gugus metoksi (-OCH<sub>3</sub>) pada cincin fenolik, yang mempengaruhi sifat fisik dan kimia senyawa. Kedua senyawa ini memiliki struktur kompleks yang berpotensi berkontribusi pada aktivitas biologis dan aplikasi di bidang farmasi atau nutrisi.



**Gambar 11.** Struktur kimia lainnya kulit kayu manis (Zhang *et al.*, 2019)

Gambar 11 menunjukkan senyawa golongan lain dalam kayu manis terdiri atas beberapa senyawa, masing-masing memiliki karakteristik unik. Benzyl benzoate adalah ester yang terdiri atas benzil dan asam benzoat, dengan dua cincin benzena yang terhubung melalui gugus ester. 2-Hydroxybenzaldehyde mengandung gugus aldehyd (-CHO) dan hidroksil (-OH) pada cincin benzena, memberikan sifat polar. 3-Phenylpropanal memiliki rantai karbon propanal yang terhubung dengan cincin fenil. Benzaldehyde adalah senyawa sederhana dengan gugus aldehyd yang terikat pada cincin benzena, sedangkan 2,2,4,6,6-pentamethylheptane adalah hidrokarbon alifatik kompleks dengan banyak gugus metil. 2,5-Dimethylphenol mengandung dua gugus metil pada cincin fenol, sedangkan phenethyl alcohol menunjukkan cincin benzena yang terikat pada rantai etanol. 2-Methoxyacetone memiliki gugus metoksi dan keton, sedangkan benzenpropanol menggabungkan struktur benzena dan propanol. Acetophenone memiliki gugus keton yang terikat pada cincin benzena. Benzen-1,3-dimethyl memiliki dua gugus metil pada posisi 1 dan 3 di cincin benzena, sedangkan styrene memiliki ikatan rangkap pada karbon yang terikat pada cincin benzena. Rosavin adalah senyawa dari tanaman *Rhodiola*, kumarin merupakan senyawa dengan struktur cincin yang menggabungkan benzena dan lakton, dan dihydromelituloside adalah glikosida dengan struktur kompleks. Terakhir, evofolin B adalah senyawa polifenol yang kaya akan gugus fungsi.

### **3. Aktivitas antikanker kandungan senyawa kayu manis**

Kayu manis telah diteliti sebagai antikanker paru-paru baik dalam pengujian *in vitro* maupun *in vivo*. Dalam berbagai penelitian tersebut juga sudah diketahui protein target dan jalur yang dihambat oleh kayu manis. CCE dapat menghambat kemampuan migrasi dan invasi sel adenokarsinoma paru-paru (A549 dan H1299) dengan mengurangi aktivitas protease seperti MMP-2 dan u-PA, yang berperan penting dalam proses invasi tumor, tanpa menghambat menunjukkan efek sitotoksik pada sel normal. Selain itu, CCE menurunkan FAK dan ERK 1/2, yang berfungsi dalam pengaturan proliferasi, motilitas, dan invasi sel kanker. CCE juga mengurangi adhesi sel kanker terhadap protein matriks ekstraseluler, seperti kolagen dan gelatin, sehingga menghambat metastasis (H.-C. Wu *et al.*, 2018).

Mekanisme lainnya mencakup penurunan ekspresi RhoA, protein yang mempromosikan proliferasi dan invasi sel kanker, yang dapat



mengganggu siklus sel dan mempengaruhi struktur sitoskeleton. Selain itu, kayu manis dikenal memiliki sifat antioksidan yang dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif, serta kemampuan untuk menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram) pada sel kanker (Wu *et al.*, 2018). CCE menghambat pergerakan sel dan penetrasi yang disebabkan oleh TGF- $\beta$ 1 dari sel A549 dan H1299 dengan cara mengurangi aktivitas MMP-2 dan u-PA, serta mengganggu perlekatan sel ke kolagen. CCE juga mempengaruhi EMT yang diinduksi TGF- $\beta$ 1 dengan mengurangi regulasi ekspresi vimentin dan fibronektin serta meningkatkan regulasi E-cadherin (Lin *et al.*, 2017)

Batang kayu manis yang diekstrak dengan air dapat menghambat aktivitas PDK-1, yang berperan dalam mengatur metabolisme sel kanker dengan mempromosikan glikolisis aerobik dan menghasilkan laktat. Dengan menghambat PDK-1, metabolisme sel kanker beralih ke jalur oksidatif fosforilasi yang lebih sehat, mengurangi produksi lactate dan meningkatkan akumulasi asetil-CoA. Selain itu, inhibisi PDK oleh CCE meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif dalam sel kanker, yang dapat merusak membran mitokondria dan mengarah pada aktivasi jalur apoptosis. PDK mengubah subunit E1 $\alpha$  dari piruvat dehidrogenase secara kimia, sehingga mengurangi aktivitas kompleks PDH (PDC). Aktivitas PDK bisa dihambat dengan *knock-down* genetik atau penggunaan inhibitor kimia seperti dikloroasetat. Hal ini dapat mengubah metabolisme kanker dari glikolisis ke OXPHOS mitokondria dan menyebabkan sel kanker mengalami apoptosis (Lee *et al.*, 2018).

Ekstrak kayu manis juga merangsang kematian sel kanker melalui jalur apoptosis yang bergantung pada mitokondria, dimana peningkatan spesies reaktif oksigen menyebabkan depolarisasi membran mitokondria, pelepasan sitokrom c, dan aktivasi kaskade caspase, yang akhirnya mengarah pada kematian sel. Selain itu, kayu manis mempengaruhi keseimbangan antara protein pro-apoptosis (seperti Bax) dan protein anti-apoptosis (seperti Bcl-2) dengan meningkatkan ekspresi Bax dan menurunkan Bcl-2, yang mendukung proses apoptosis. Salah satu komponen utama, cinnamic acid, diidentifikasi sebagai inhibitor PDK yang efektif dan berkontribusi pada efek sitotoksik ekstrak pada sel kanker (Lee *et al.*, 2018).

Salah satu mekanisme baru yang ditemukan adalah peran RNA sirkuler (circRNA), seperti hsa\_circ\_0043256, yang diinduksi oleh

sinamaldehyd. RNA sirkuler ini bertindak sebagai "*sponge*" bagi mikroRNA, seperti miR-1252, yang mengatur ekspresi gen target, termasuk ITCH (*Itchy E3 ubiquitin protein ligase*). Penurunan tingkat miR-1252 meningkatkan ekspresi ITCH, yang selanjutnya menghambat jalur Wnt/ $\beta$ -catenin. Selain itu, sinamaldehyd memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat mengurangi mikro environment yang mendukung pertumbuhan tumor, serta menghambat angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk suplai nutrisi ke tumor. Sinamaldehyd juga berfungsi sebagai senyawa antioksidan, yang membantu mengurangi stres oksidatif dalam sel, mengurangi kerusakan sel dan DNA yang berkontribusi pada perkembangan kanker (Tian *et al.*, 2017).

### **C. Computer-Aided Drug Design (CADD)**

*Computer-aided drug design* (CADD) adalah bidang baru yang menarik perhatian karena kemampuannya untuk mempercepat dan mengurangi biaya pengembangan obat. Proses penemuan obat biasanya mahal dan memakan waktu, seringkali memerlukan 10 hingga 15 tahun sebelum obat dapat dipasarkan. CADD telah memberikan pengaruh besar dalam penelitian penemuan obat. CADD mencakup kimia komputasi, pemodelan molekul, desain molekul, dan desain obat secara rasional. Terdapat dua pendekatan utama dalam CADD, yaitu desain obat berbasis struktur (SBDD) dan desain obat berbasis ligan (LBDD), yang bergantung pada ketersediaan struktur 3D dari protein atau ligan. (Vemula *et al.*, 2023). Komponen utama dalam CADD mencakup pemodelan homologi, penambatan molekuler, penyaringan virtual atau penyaringan virtual berkecepatan tinggi, hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas, serta pemetaan farmakofor tiga dimensi (Sabe *et al.*, 2021).

*Structure-based drug design* (SBDD) adalah metode desain obat yang berfokus pada karakterisasi rongga pengikatan dan aksesibilitas struktur tiga dimensi dari protein target terapeutik. Penemuan struktur molekul biologis tiga dimensi (3D) telah membuka era baru bagi SBDD dalam penemuan dan desain obat. Di industri farmasi, SBDD telah menjadi alat yang efektif untuk menghasilkan dan mengoptimalkan ligan. Langkah-langkah utama dalam SBDD meliputi persiapan target, identifikasi situs pengikatan, penambatan molekuler, penyaringan virtual, dan dinamika molekuler (Vemula *et al.*, 2023).

### 1. *PubChem*

*PubChem* (<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah sebuah basis data publik berisi informasi tentang zat kimia dan aktivitas biologisnya yang dihasilkan dari penelitian kemogenomik, kimia medisinal, dan genomik fungsional. *PubChem* didirikan pada tahun 2004 oleh *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, *National Library of Medicine (NLM)*, *National Institutes of Health (NIH)* (Wang *et al.*, 2017). *PubChem* terdiri atas tiga basis data yang saling terkait: *Substance*, *Compound*, dan *BioAssay*. Basis data *Substance* berisi informasi kimia yang disimpan oleh kontributor data individu di *PubChem*, dan basis data *Compound* berisi struktur kimia khusus yang diekstrak dari basis data *Substance*. Basis data *BioAssay* berisi data tentang aktivitas biologis zat kimia yang diuji dalam eksperimen pengujian (Kim *et al.*, 2016).

### 2. *Protein Data Bank (PDB)*

*Protein Data Bank (PDB)* merupakan basis data global dari struktur 3D yang penentuan makromolekul biologis dan kompleksnya dilakukan secara eksperimental. *PDB* didirikan pada tahun 1971 menjadi sumber daya digital dengan akses terbuka pertama dalam ilmu biologi. *PDB* dikelola oleh organisasi *Worldwide Protein Data Bank* (<https://www.wwpdb.org/>), yang mencakup *RCSB Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), *Protein Data Bank Japan* (<https://pdj.org/>) *Protein Data Bank in Europe* (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>), dan *Biological Magnetic Resonance Data Bank* (<https://bmr.io/>). Keempat mitra *wwPDB* mengoperasikan sistem perangkat lunak global terpadu yang menegakkan standar data yang disetujui komunitas dan mendukung Deposisi data, Bioakurasi, dan Validasi sekitar 11.000 entri *PDB* baru setiap tahun (<https://deposit-2.wwpdb.org/>). (Burley *et al.*, 2017).

### 3. *SwissADME*

*SwissADME* (<http://www.SwissADME.ch/>) adalah basis data yang dapat digunakan dalam penelitian *in silico* untuk prediksi parameter sifat fisikokimia, lipofilisitas, kelarutan, farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme dan sekresi), *drug-likeness* dan *medicinal chemistry* dengan metode yang valid seperti *BOILED-egg*, *iLOG P* dan radar bioavailabilitas (Daina *et al.*, 2017)

*Drug-likeness* adalah penilaian kualitatif mengenai peluang suatu molekul untuk menjadi obat oral terkait dengan bioavailabilitasnya.

*Drug-likeness* diidentifikasi melalui analisis struktural atau fisikokimia dari senyawa yang sudah cukup berkembang untuk dipertimbangkan sebagai kandidat obat oral. Bagian *SwissADME* menyediakan akses ke lima filter berbasis aturan yang berbeda: *Lipinski*, *Ghose*, *Veber*, *Egan*, dan *Muegge*. Masing-masing filter ini memiliki sifat tertentu yang memungkinkan molekul dianggap sebagai obat. Selain itu, terdapat juga skor bioavailabilitas yang memprediksi kemungkinan senyawa memiliki setidaknya 10% bioavailabilitas obat oral pada tikus atau permeabilitas *Caco-2* yang dapat diukur (Daina *et al.*, 2017).

#### 4. ADMETLAB

*ADMETlab 3.0* (<https://admetlab3.scbdd.com>) adalah versi terbaru dari platform daring prediksi properti ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) yang dikembangkan untuk mendukung proses penemuan obat secara komputasional. Sejak versi pertamanya diluncurkan pada tahun 2018 dan diperbarui pada 2021 (*ADMETlab 2.0*), platform ini terus disempurnakan untuk mengatasi keterbatasan cakupan prediksi, kecepatan, dan aksesibilitas data. Dalam versi 3.0 yang dirilis tahun 2024, *ADMETlab* mencakup 119 titik akhir prediksi (*endpoint*), meningkat 31 dari versi sebelumnya, dan mendukung lebih dari 400.000 entri data molekul. Dengan mengintegrasikan model *Directed Message Passing Neural Network* (DMPNN) dan deskriptor molekul RDKit, *ADMETlab 3.0* menawarkan prediksi yang lebih akurat dan tangguh. Platform ini juga dilengkapi dengan API untuk pemrosesan *batch* dan modul estimasi ketidakpastian yang membantu pengguna menilai keandalan prediksi, menjadikannya alat penting dalam penyaringan senyawa dan pengambilan keputusan di bidang penemuan obat modern (Fu *et al.*, 2024).

#### 5. LigPlot+

Program *LigPlot+* orisinal dikembangkan untuk memvisualisasikan interaksi spesifik, antara ligan dan protein. Fungsi inti *LigPlot+* adalah mengambil koordinat 3D dari kompleks protein-ligan, menghitung ikatan hidrogen dan kontak non-ikatan, dan kemudian menghasilkan diagram 2D yang jelas yang meminimalkan bentrokan atom dan garis ikatan yang tumpang tindih. Selama bertahun-tahun, *LigPlot+* telah menjadi alat yang banyak digunakan di kalangan peneliti dan telah dimasukkan ke dalam basis data seperti PDBsum untuk menggambarkan interaksi protein-ligan. Sumber dan konten terkait (Laskowski & Swindells, 2011).

## 6. *Pymol*

*PyMOL* pertama kali dikembangkan oleh Warren Lyford DeLano pada awal tahun 2000-an sebagai perangkat lunak *open-source* untuk visualisasi struktur makromolekul dalam bidang biologi struktural. Fungsinya adalah untuk menampilkan, menganalisis, dan memodifikasi struktur biomolekul seperti protein, DNA, dan ligan, yang menjadikannya alat penting dalam berbagai aplikasi bioinformatika dan desain obat berbasis struktur. Dalam konteks validasi metode penambatan molekuler, *PyMOL* digunakan untuk memvisualisasikan hasil simulasi, seperti konformasi ligan dalam situs aktif protein, serta membandingkan posisi ligan hasil penambatan dengan struktur kristal eksperimental (tumpang tindih), sehingga membantu menilai akurasi dan validitas pendekatan komputasional yang digunakan (Del *et al.*, 2023).

## 7. *Autodock tools*

AutoDock pertama kali dikembangkan 30 tahun lalu sebagai metode inovatif untuk penambatan ligan fleksibel ke protein menggunakan pendekatan berbasis fisika yang efisien secara komputasional. Fungsinya adalah untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dan target makromolekul (seperti protein), sehingga sangat berguna dalam penemuan dan pengembangan obat secara *in silico*. Karakteristik utamanya mencakup fleksibilitas dalam menangani ligan dan reseptor, penggunaan empirical force field untuk evaluasi energi, kemampuan penambatan molekuler skala besar (virtual skrining), serta ketersediaannya sebagai perangkat lunak open source yang mendukung berbagai jenis molekul, termasuk peptida dan inhibitor kovalen. AutoDock menyediakan pengaturan *gridbox* yang fleksibel dan terintegrasi dengan baik, memungkinkan pengguna untuk secara presisi menentukan area pencarian ligan di sekitar situs aktif protein, sehingga proses penambatan molekuler dapat dilakukan secara efisien dan akurat sesuai dengan kebutuhan penelitian (Goodsell *et al.*, 2021).

## 8. *SwissDock*

*SwissDock* (<https://www.SwissDock.ch/>) adalah alat komputasi yang dikembangkan pada tahun 2011 sebagai bagian dari *SWISSDRUG Design*, yang berbasis pada mesin penambatan *EADock DSS*. *SwissDock* menggunakan mesin *EADock DSS*, yang secara otomatis mempersiapkan struktur protein dan ligan untuk proses penambatan molekuler. *EADock DSS* menghasilkan ribuan prediksi mode ikatan,

yang kemudian dinilai berdasarkan energi interaksi dan stabilitas. Proses ini melibatkan beberapa langkah, mulai dari pemilihan protein dan ligan, penentuan parameter penambatan molekuler, hingga analisis hasil (Grosdidier *et al.*, 2011).

Versi terbarunya, *SwissDock* 2024, menawarkan dua algoritma canggih, yaitu *Attracting Cavities 2.0* (AC) dan *AutoDock Vina*. Kedua algoritma ini dirancang untuk meningkatkan kecepatan dan akurasi prediksi interaksi molekul kecil dengan target biologis. AC lebih mengutamakan akurasi dengan memprioritaskan situs ikatan tertentu, sementara *AutoDock Vina* menawarkan prediksi yang lebih cepat dengan tingkat akurasi yang tetap memadai (Bugnon *et al.*, 2024).

Algoritma penambatan molekuler AC dimulai dengan menempatkan titik tarik, penempatan, dan awan elektrostatik dalam rongga makromolekul. Parameter prioritas rongga menentukan tingkat cekungan yang dianalisis, dengan nilai tinggi fokus pada rongga dalam dan nilai rendah mencakup celah dangkal. Setelah itu, target dihilangkan, menyisakan "cetakan" untuk penempatan ligan, yang diposisikan dan diputar pada sumbu tertentu. Semakin kecil langkah rotasi, semakin banyak pose yang dihasilkan. Optimasi geometri ligan dilakukan dalam cetakan sebelum target diperkenalkan kembali, diikuti minimisasi menggunakan potensi lunak dan standar. Penilaian dilakukan menggunakan dua skor: skor penambatan molekuler AC untuk energi ikatan dan solvasi, beserta skor *SwissParam* untuk energi bebas pengikatan. Dalam penambatan kovalen, topologi pra-reaktif digunakan untuk pengambilan sampel, sementara penilaian menggunakan topologi pasca-reaktif yang mencakup ikatan kovalen dengan target (Bugnon *et al.*, 2024).

Algoritma *AutoDock Vina* yang mempertimbangkan *interaksi van der Waals*, komponen ikatan hidrogen yang tidak terarah, faktor hidrofobik, dan penalti untuk entropi konformasi. *Vina* menghitung interaksi molekul dengan mengasumsikan posisi dan ukuran kotak pencarian yang ditentukan oleh pengguna. Proses ini dilakukan melalui metode interpolasi trilinear pada peta grid yang telah dihitung sebelumnya berdasarkan struktur target. Selain itu, algoritma ini memanfaatkan pola target untuk meminimalkan pose yang direkam setelah proses minimalisasi. Dalam *SwissDock*, pose ligan dievaluasi berdasarkan skor yang diberikan oleh *Vina* (Bugnon *et al.*, 2024).

*SwissDock 2024* menawarkan berbagai fitur unggulan yang mendukung penelitian berbasis komputasi. Antarmuka yang interaktif memungkinkan pengguna mengunggah file protein dan ligan dalam format seperti *simplified molecular-input line-entry system* (SMILES), *PDB*, atau *Mol2*. *SwissDock* juga terintegrasi dengan basis data seperti *PDB*, *AlphaFold*, dan *ChEBI*, sehingga memudahkan pencarian target dan ligan. *SwissDock* secara otomatis menyiapkan ligan dan target untuk proses penambatan molekuler. Semua perhitungan dilakukan di *server*, sehingga tidak perlu menyediakan daya komputasi. Hasil penambatan molekuler dapat diinterpretasikan dan diintegrasikan ke dalam alur penelitian yang ada dengan mudah melalui visualisasi prediksi penambatan molekuler yang mulus dalam penampil molekuler *UCSF Chimera*, yang dapat diakses langsung dari peramban web (Bugnon *et al.*, 2024).

## 9. Penambatan molekuler

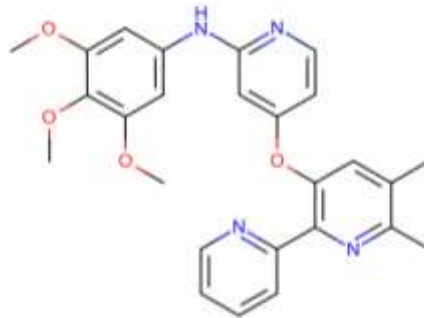
Penambatan molekuler adalah metode *in silico* yang digunakan untuk mengidentifikasi senyawa baru yang berpotensi terapeutik, memproyeksikan interaksi ligan-target, atau menggambarkan hubungan struktur-aktivitas. Metode ini sering digunakan dalam skrining virtual, terutama ketika tersedia struktur protein 3D. Penambatan molekuler terbagi menjadi tiga kategori: ansambel, kerja terinduksi, dan gembok kunci. Terdapat beberapa metode penambatan molekuler, termasuk penambatan molekuler antara ligan dan reseptor fleksibel, serta yang kaku. Tujuan utama penambatan molekuler adalah memprediksi konformasi ikatan ligan di situs pengikatan reseptor, menggunakan fungsi penilaian berbasis deskriptor, medan gaya, dan pengetahuan untuk menentukan konformasi pengikatan (Sabe *et al.*, 2021).

Persiapan ligan dan target diotomatisasi untuk kedua algoritma penambatan tanpa memerlukan manipulasi dari pengguna. Ligan dapat diimpor dalam berbagai format, termasuk notasi SMILES dan file *Mol2 Tripos*, serta dapat digambar dan divisualisasikan dalam 2D atau menggunakan sketsa molekuler. Target dapat diimpor sebagai file *PDB* atau diidentifikasi dengan ID *PDB* dan divisualisasikan dalam 3D. Selain itu, data protein dapat diperoleh dari berbagai database seperti *ChEBI* dan kamus global komponen kimia dari *database* protein ligan. Akses ke data struktural berkualitas tinggi juga tersedia melalui *database* struktur protein target seperti *PDBe*, *AlphaFold*, atau *SWISS-MODEL*, yang

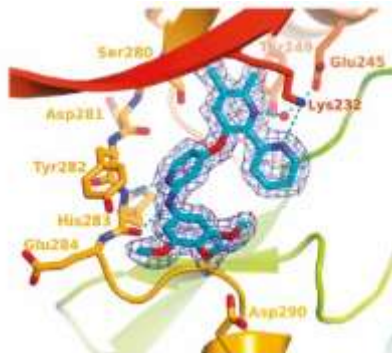
memudahkan pengguna dalam mengakses informasi tersebut (Bugnon *et al.*, 2024).

## D. Molekuler Target

### 1. *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- $\beta$ 1)



**Gambar 12.** Ligan alami 4-((5,6-dimethyl-2-(2-pyridyl)-3-pyridyl)oxy)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-2-amine (Goldberg *et al.*, 2009).



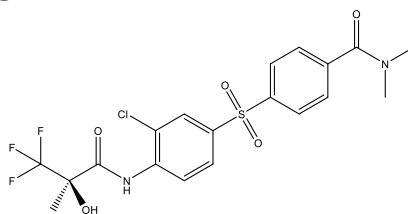
**Gambar 13.** Model interaksi 2WOT dengan dengan ligan alami 4-((5,6-dimethyl-2-(2-pyridyl)-3-pyridyl)oxy)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-2-amine (Goldberg *et al.*, 2009).

Kode *PDB* makromolekul TGF- $\beta$ 1 yang digunakan adalah 2WOT yang terkompleks dengan ligan alami 4-((5,6-dimethyl-2-(2-pyridyl)-3-pyridyl)oxy)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-2-amine (gambar 12). Struktur tiga dimensi yang diperoleh dari hasil x-ray kristalografi dengan resolusi 1,85 Å. Gambar 13 menunjukkan Model interaksi 2WOT dan ligan alami, makromolekul berwarna biru ditampilkan berada dalam kantong pengikatan, dengan mesh biru yang merepresentasikan electron density map, menegaskan posisi presisi dari ligan berdasarkan data kristalografi sinar-X. Interaksi kunci terjadi antara gugus ligan dan residu His283 pada hinge region, yang membentuk ikatan hidrogen penting untuk kestabilan pengikatan. Selain

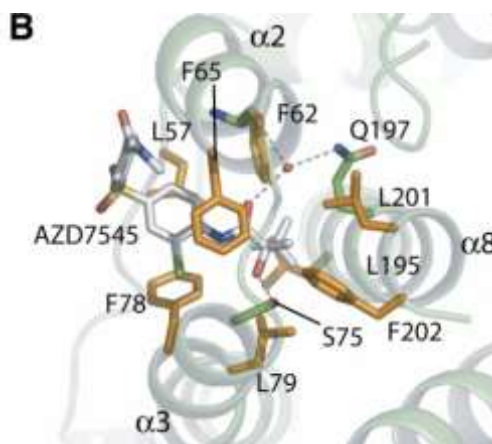


itu, residu Asp290 terlibat dalam interaksi lain dengan gugus sulfonamida dari ligan, meningkatkan afinitas dan spesifisitasnya terhadap reseptor. Residu Lys232 juga menunjukkan ikatan hidrogen atau elektrostatik yang mendukung orientasi optimal ligan. Lingkungan kantong pengikatan dibentuk oleh residu-residu seperti Glu245, Ser280, Asp281, Tyr282, dan Glu284, yang bersama-sama menciptakan lingkungan kimiawi yang mendukung pengikatan kuat dan selektif. Keseluruhan interaksi ini menggambarkan rancangan molekuler yang presisi dalam pengembangan senyawa inhibitor yang efektif untuk menargetkan jalur TGF- $\beta$  (Goldberg *et al.*, 2009).

## 2. Piruvat Dehidrogenase Kinase 1 (PDK1)



**Gambar 14. Ligan alami (AZD7545)** (Kato *et al.*, 2007).

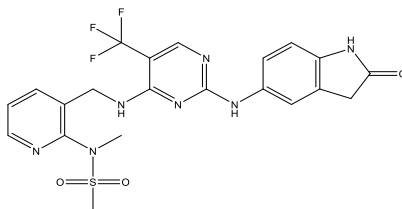


**Gambar 15. Model interaksi PDK1 terikat dengan ligan alami (AZD7545)** (Kato *et al.*, 2007).

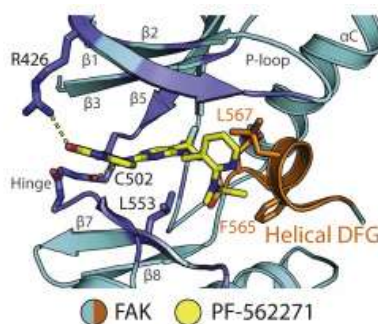
Struktur makromolekul PDK1 dengan kode PDB 2Q8G diperoleh melalui kristalografi sinar-X beresolusi 1,90 Å, terkompleks dengan inhibitor AZD7545 (gambar 14). Gambar 15 menunjukkan Model interaksi 2Q8G dengan kedua ligan tersebut. PDK1 berbentuk dimer, tiap subunit (berwarna hijau dan cyan) terdiri atas domain N-terminal, C-terminal, dan ekor C-terminal. AZD7545 berikatan pada domain C-terminal. Penutup ATP ditampilkan kuning, dan ekor C-

terminal dalam konfigurasi silang ditunjukkan magenta. Motif DW (Asp419 dan Trp420) bertindak sebagai jangkar dengan berinteraksi antar subunit. Segmen sebelum dan setelah DW tidak berstruktur teratur. Konfigurasi silang ini terbentuk karena simetri dua kali lipat dalam kristal (Kato *et al.*, 2007).

### 3. *Focal adhesion kinase (FAK)*



**Gambar 16. Ligan alami (PF-562271)** (Berger *et al.*, 2021)



**Gambar 17. Model interaksi FAK dengan ligan alami (PF-562271)** (Berger *et al.*, 2021)

Kode *PDB* makromolekul FAK yang digunakan adalah 6YQ1 yang terkompleks dengan senyawa inhibitor PF-562771 (gambar 16). Struktur tiga dimensinya diperoleh dari hasil x-ray kristalografi dengan resolusi 1,784 Å. Gambar 17 menunjukkan Model interaksi antara 6YQ1 dan PF-562271. Motif DFG (Asp-Phe-Gly) dari FAK membentuk struktur  $\alpha$ -heliks, yang memungkinkan adanya interaksi antara inhibitor (PF-562271) dan kinase (FAK), terutama antara cincin piridin dari inhibitor dan residu L567 dari FAK. Konformasi heliks dari motif DFG di FAK diduga memberikan penjelasan struktur mengenai potensi inhibitor yang sekitar 9 kali lebih besar untuk FAK dibandingkan dengan protein lain. Kedua protein, FAK dan PF-562271, mengadopsi mode pengikatan "back-pocket" yang berbeda, menunjukkan adanya perbedaan dalam cara mereka berinteraksi (Berger *et al.*, 2021)

### E. Landasan Teori

Kanker adalah kondisi dimana sel-sel dalam tubuh tumbuh secara tidak terkontrol, yang dapat menyebabkan penyakit keganasan. Kanker paru adalah pertumbuhan sel yang tidak terkendali di saluran pernapasan akibat perubahan genetik pada sel epitel. Kanker paru dapat bersifat primer, yang berasal dari epitel bronkus, atau metastasis, yang berasal dari organ lain (Indra *et al.*, 2022). Kanker paru dibagi menjadi dua jenis berdasarkan tampilan mikroskopis: karsinoma sel kecil (SCLC) yang mencakup sekitar 15% kasus, dan kanker paru non-sel kecil (NSCLC) yang mencakup sekitar 84% (Joseph & Rotty, 2020).

Pengobatan untuk kanker paru meliputi pembedahan, radiasi, dan kemoterapi, serta metode baru seperti terapi sel punca dan terapi terarah. Namun, kemoterapi sering menimbulkan efek samping toksik, seperti rambut rontok, mual, diare, dan kelelahan, karena obat antineoplastik kurang selektif terhadap sel kanker dibandingkan dengan sel sehat. Sebagai alternatif, fitokimia muncul sebagai pilihan alami yang terjangkau dengan berbagai sifat farmakologis, termasuk aktivitas antikanker (Rodenak *et al.*, 2020).

Penambatan molekuler telah banyak digunakan dalam skrining virtual untuk membantu mempermudah pencarian terutama di tempat dimana struktur protein 3D tersedia. Pada dasarnya, penambatan molekuler terbagi menjadi tiga kategori yaitu ansambel, kerja terinduksi, beserta gembok dan kunci. Metode penambatan molekuler termasuk penambatan ligan fleksibel dan reseptor fleksibel, penambatan ligan kaku dan reseptor kaku, dan penambatan ligan fleksibel dan reseptor kaku. Tujuan dari penambatan molekuler adalah untuk memprediksi konformasi ikatan ligan dalam situs pengikatan reseptor. Fungsi penilaian berbasis deskriptor, medan gaya, dan pengetahuan digunakan untuk menentukan konformasi pengikatan (Sabe *et al.*, 2021).

Kayu manis termasuk dalam *family Lauraceae* Kayu manis (*Cinnamomum cassia*) memiliki efek antikanker melalui berbagai mekanisme. Telah dilakukan berbagai penelitian, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, yang mengeksplorasi potensi kayu manis sebagai terapi untuk kanker paru-paru. CCE menurunkan protein mesenkimal seperti vimentin dan fibronectin, meningkatkan E-cadherin, serta mengurangi aktivitas MMP-2 dan u-PA, yang menghambat invasi dan migrasi sel kanker. CCE juga menurunkan p-FAK dan p-ERK 1/2 (H.-C. Wu *et al.*,

2018). Selain itu, *Cinnamomum cassia* menghambat *pyruvate dehydrogenase kinase* (PDHK), yang menurunkan produksi laktat dan meningkatkan ROS, memicu apoptosis (Lee *et al.*, 2018). Sinamaldehyd, komponen utama, meningkatkan ekspresi ITCH yang menghambat jalur Wnt/ $\beta$ -catenin dan mengurangi proliferasi sel kanker (Tian *et al.*, 2017), serta menghambat *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT) dan ekspresi faktor induksi hipoksia  $1\alpha$  (C. Wu *et al.*, 2017).

Target protein yang dipilih dalam penelitian ini didasarkan pada temuan yang telah dijabarkan sebelumnya mengenai efek antikanker dari kayu manis Target-target tersebut antara lain TGF- $\beta$ 1 dengan kode PDB 2WOT, piruvat dehidrogenase kinase 1 (PDK1) dengan kode PDB 2Q8G, *Focal adhesion kinase* (FAK) dengan kode PDB 6YQ1 (Huang *et al.*, 2022).

## F. Keterangan Empiris

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat diajukan hipotesis dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Senyawa-senyawa aktif dalam kulit kayu manis menunjukkan potensi sebagai kandidat obat kanker paru-paru berdasarkan hasil penambatan molekuler terhadap protein target TGF- $\beta$ 1, PDK1, dan FAK. Potensi tersebut ditunjukkan melalui nilai energi bebas ikatan yang rendah, yang mencerminkan afinitas tinggi ligan terhadap target protein.
2. Pola interaksi residu asam amino antara senyawa aktif dari kulit kayu manis dan ligan alami pada target protein kanker paru-paru menunjukkan adanya kemiripan pada situs pengikatan kunci. Kemiripan ini mengindikasikan bahwa senyawa aktif mampu meniru atau menggantikan peran ligan alami dalam menghambat aktivitas protein target.
3. Senyawa aktif dari kulit kayu manis diprediksi memiliki profil ADMET mendukung, seperti absorpsi yang baik, tidak toksik, dan tidak menghambat enzim metabolik penting.