

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kanker adalah penyakit yang ditandai karena adanya pergeseran pada mekanisme kontrol yang mengatur jalannya kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi sel (Trevor, 2010). Berdasarkan data WHO (*World Health Organization*) tahun 2012, 8,2 juta penduduk di dunia terbunuh oleh penyakit kanker. Adapun yang termasuk dalam kategori kanker yang menyebabkan kematian tersebut adalah kanker pada bagian paru-paru, hati, perut, kolon, payudara dan kerongkongan.

Kanker payudara merupakan kanker yang mendominasi hampir 22% dari kasus kanker yang umumnya dialami oleh wanita (Parkin *et al.*, 2001). Faktor resiko penyebab kanker payudara antara lain dapat disebabkan oleh pengaruh hormon estrogen maupun progesteron (Fabri, Lusia, and Carbone, 2008). Hormon adalah senyawa yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin atau jaringan tubuh dan dilepaskan ke peredaran darah, menuju jaringan sasaran, berinteraksi secara selektif dengan reseptor khas atau senyawa tertentu dan menunjukkan efek biologis (Soekardjo, 2000). Hormon memiliki peranan yang penting sebagai penyebab terjadinya kanker. Hormon estrogen merupakan hormon yang memicu terjadinya kanker payudara. Estrogen merupakan hormon steroid yang diproduksi oleh ovarium, korteks adrenal, testis dan plasenta pada masa kehamilan. Hormon ini berperan dalam proses perkembangan tubuh, perkembangan tulang, spermatogenesis, tingkah laku, proses ovulasi, fertilisasi, implantasi, serta dapat mempengaruhi metabolisme lipid, karbohidrat, protein dan mineral (Gunawan dkk., 2009).

Terapi kanker payudara dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu dengan terapi radiasi dan terapi menggunakan obat. Terapi menggunakan obat digolongkan menjadi kemoterapi, terapi menggunakan hormon, dan terapi terarah (Justice, 2015). Terapi terarah merupakan terapi yang bertujuan untuk menekan hormon estrogen yang dapat memicu terjadinya kanker payudara. Obat kanker yang tergolong dalam terapi hormon antara lain tamoxifen. Tamoxifen merupakan senyawa nonsteroid dengan efek anti-estrogenik terhadap jaringan payudara, namun memberikan efek estrogenik terhadap lipid plasma, endometrium, dan tulang. Obat ini mengikat reseptor estrogen di dalam inti sel, tetapi hanya menyebabkan sedikit atau tidak ada rangsangan transkripsi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh terikatnya kompleks reseptor pada sisi akseptor inti sel yang berbeda. Tamoxifen berfungsi untuk mengatur sitokin, membentuk *Growth Factor*-b (TGF-b), menurunkan fungsi yang berkaitan dengan progresivitas keganasan atau dengan kata lain berperan sebagai obat anti kanker (Yodhian, 2009). Tamoxifen digunakan untuk menghentikan pertumbuhan dan memperkecil tumor pada wanita yang menderita kanker payudara metastatis, serta digunakan untuk mengurangi resiko perkembangan kanker payudara pada wanita yang memiliki resiko tinggi terjangkitnya penyakit tersebut. Efek samping yang disebabkan karena penggunaan obat ini antara lain lelah, kulit kemerahan-hangat, mengeringnya vagina, dan emosi tidak menentu (www.cancer.org diakses tanggal 9 Juli 2015).

Tamoxifen telah digunakan dalam pengobatan kanker payudara sejak tahun 1971. Tingkat kelangsungan hidup dengan tamoxifen sebagai obat lini pertama untuk terapi kanker payudara stadium lanjut pada wanita

dengan ER+ (*Estrogen Receptor Positive*) sama dengan terapi menggunakan kemoterapi (Buzdar, 2007). Selain tamoxifen, obat lain yang memiliki potensi dalam mengobati kanker payudara adalah raloxifene. Raloxifene merupakan golongan SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) selain tamoxifen yang memiliki aktivitas antagonis pada jaringan payudara dan endometrium (Armstrong and Barbieri, 2007).

Banyak obat yang dapat digunakan dalam mengobati kanker payudara, namun masih terdapat banyak kelemahan dalam hal efek samping yang ditimbulkan obat-obatan tersebut. Oleh sebab itu, perlu adanya pengembangan obat-obat baru yang memiliki aktivitas yang lebih tinggi maupun efek samping yang minimal dibandingkan obat kanker payudara yang telah ada. Pengembangan obat baru dapat dilakukan dengan cara *Structure Based Drug Design* (SBDD) atau *Ligand Based Drug Design* (LBDD). SBDD dapat dilakukan dengan cara *X-ray crystallography* atau *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), sedangkan LBDD menggunakan metode *3D Quantitative Structure Activity Relationship* (3D-QSAR) (Aparoy, Kumar and Reddanna, 2011).

Pengembangan obat baru yang dilakukan dalam penelitian ini menggunakan metode SBDD. Sebab, hasil yang diinginkan dalam penelitian ini adalah keanekaragaman dari hasil yang diperoleh, bukan kemiripan dengan ligan. Metode LBDD diperuntukkan apabila hasil yang diinginkan pada penelitian memiliki struktur mirip dengan ligan yang aktif (Warren and Warren, 2011). Dari permasalahan tersebut, dipilihlah SBDD *virtual screening* dengan menggunakan metode *pharmacophore modelling* yang bertujuan untuk mengetahui interaksi antara obat dengan reseptor target dari obat tersebut. *Pharmacophore modelling* tidak memberikan

prediksi secara kuantitatif terhadap afinitas dari reseptor. Penggunaan model ini adalah untuk memprediksi kandidat obat yang aktif dan tidak aktif. Prediksi tersebut kemudian akan digunakan sebagai dasar pengujian lebih lanjut aktivitas kandidat obat tersebut. Aplikasi yang digunakan dalam *pharmacophore modelling* adalah 3D-QSAR. Aplikasi 3D-QSAR bertujuan untuk mengkombinasikan model farmakofor, interaksi dari molekul, dan menggunakan metode *chemometric* untuk memberikan prediksi secara kuantitatif dari afinitas reseptor dan juga sebagai pedoman dalam melakukan optimasi obat (Pettersson, Balle, and Liljefors, 2009). Kelemahan yang dimiliki oleh aplikasi 3D-QSAR adalah hanya dapat digunakan untuk senyawa yang memiliki struktur yang sama atau mirip (Khan, 2012). Selain aplikasi 3D-QSAR, aplikasi *in silico* lain yang dapat digunakan untuk mengatasi kelemahan dari 3D-QSAR adalah *ligandscout*.

Ligandscout merupakan aplikasi yang digunakan untuk skrining model farmakofor secara 3D berdasarkan struktur kimia. *Ligandscout* bekerja dengan cara mengkombinasi *ligand based* dan *structure based* dalam melakukan pemodelan farmakofor, dan menggunakan performa yang tinggi dalam memprediksi algoritma untuk kualitas yang bagus dengan kecepatan skrining yang cepat. Selain itu, aplikasi ini juga dilengkapi dengan peralatan analisis skrining, kurva untuk menilai hasil yang diperoleh, serta dilengkapi juga dengan grafiknya (www.inteligand.com diakses tanggal 9 Juli 2015).

Berdasarkan latar belakang yang ada, maka pada penelitian ini digunakan aplikasi *ligandscout* untuk identifikasi model farmakofor dari 4-hidroksitamoxifen (metabolit aktif dari tamoxifen) dan raloxifene dengan protein reseptor estrogen. Kedua obat ini adalah obat reseptor antagonis

estrogen yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara terhadap kedua model farmakofor ini akan dilakukan analisis untuk menentukan model manakah yang lebih baik bila digunakan dalam melakukan skrining terhadap obat atau senyawa yang berkhasiat sebagai antagonis reseptor estrogen. Selanjutnya dilakukan upaya untuk memodifikasi kedua model farmakofor yang telah diperoleh tersebut dengan cara melakukan penggabungan model atau membuat irisan dari kedua model tersebut. Kemudian dilakukan juga pengujian model farmakofor yang dihasilkan terhadap database molekul senyawa yang aktif sebagai reseptor antagonis estrogen. Analisis terhadap model farmakofor meliputi yaitu selektivitas dan spesifisitas. Selektivitas yang dinilai adalah keserasian ikatan obat reseptor. Model yang selektif ditentukan berdasarkan nilai *pharmacophore fit score* yang diperoleh dari hasil skrining virtual. Selain kemampuan untuk mengenali senyawa aktif dari sekumpulan senyawa, juga diperlukan spesifisitas yakni untuk membedakan senyawa aktif dan senyawa tidak aktif. Untuk itu skrining dilakukan bukan hanya terhadap kumpulan database senyawa aktif, tetapi juga terhadap kumpulan senyawa tidak aktif. Parameter yang dinilai adalah selektivitas dan spesifisitas dari kurva *Receiving Operating Curve* (ROC), %*yield*, %*hit rate*, dan nilai *pharmacophore fit score*. Kurva ROC merupakan parameter penilaian berupa grafik dan kurva yang digunakan untuk mengecek validitas dari model farmakofor yang dihasilkan dengan membandingkannya terhadap profil kurva ROC dari model 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene. Bagusnya profil kurva ROC yang dihasilkan akan menjadi acuan dalam melakukan skrining terhadap senyawa reseptor antagonis estrogen lainnya untuk pengobatan kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah dapat dihasilkan model farmakofor yang memiliki kualitas lebih tinggi dari model farmakofor senyawa reseptor antagonis estrogen yaitu 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene, untuk tujuan aplikasi skrining senyawa reseptor antagonis estrogen.

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk memperoleh model farmakofor yang memiliki kualitas lebih tinggi dibandingkan model farmakofor reseptor antagonis estrogen senyawa 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene dengan menggunakan aplikasi *ligandscout* yang pada tahap selanjutnya model farmakofor tersebut dapat dijadikan acuan dalam menskrining senyawa reseptor antagonis estrogen lainnya untuk pengobatan kanker payudara.

1.4. Hipotesa Penelitian

Hipotesa dari penelitian ini adalah dihasilkannya model farmakofor yang memiliki kualitas lebih tinggi dibandingkan model farmakofor dari senyawa reseptor antagonis estrogen 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu menghasilkan model farmakofor yang dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan skrining terhadap senyawa reseptor antagonis estrogen senyawa lainnya sehingga dapat dijadikan sarana dalam mengembangkan obat untuk mengatasi kanker payudara.