

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Imunoterapi telah membangkitkan minat beberapa tahun terakhir dan kemungkinan akan mengubah pengobatan penyakit dalam 20 tahun mendatang (Wraith, 2017). Terapi ini melibatkan sistem imun tubuh untuk menginduksi respon anti-kanker (Zhang & Zhang, 2020). Teknologi ini telah meningkatkan peluang bertahan hidup pasien pada kanker serta kemanjuran terapi yang lebih tinggi. Terapi tersebut mengatasi efek samping dan memberikan pengobatan kanker yang lebih efektif serta menggunakan bahan aktif dengan dosis lebih rendah yang mengatur sistem kekebalan tubuh (Falzone *et al.*, 2018; Waldman *et al.*, 2020).

Kanker merupakan penyakit kompleks dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali. Pada tahun 2020, kanker menyebabkan kematian lebih dari 9,9 juta di seluruh dunia. Menurut Globocan (2020), terdapat hampir 400.000 kasus kanker di Indonesia. Dari kasus tersebut, lebih dari 200.000 kematian disebabkan kanker. Kematian terkait kanker di seluruh dunia diperkirakan akan mencapai 22 juta pada tahun 2030 (Lawrenti, 2022).

Berbagai terapi kanker biasa dilakukan melalui pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, atau kombinasi terapi tersebut. Strategi yang tepat untuk pengobatan kanker dikembangkan sesuai dengan jenis dan stadium kanker. Meskipun terapi kanker dilakukan dengan satu metode atau kombinasi beberapa metode perawatan yang berbeda, tingkat keberhasilan yang diinginkan

belum tercapai. Alasan utama kegagalan tersebut adalah toksisitas dan efek samping pengobatan tersebut, khususnya kemoterapi (Akkin *et al.*, 2021).

Pendekatan imunoterapi untuk memicu respons imun anti-kanker dikenal dengan istilah blokade *immune checkpoint inhibitor*, yaitu penghambatan pos pemeriksaan kekebalan sebagai pengatur utama sistem kekebalan tubuh. Ketika *immune checkpoint* yang bersifat *inhibitor* dirangsang, mampu meredam respon imun yang diaktivasi oleh sel kanker. Reseptor *immune checkpoint inhibitor* tersebut seperti LAG-3 (*Lymphocytes Activation Gene 3*) dan CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4*) (Lawrenti, 2018; Ong *et al.*, 2018).

Lymphocyte Activation Gene 3 Protein, LAG-3 merupakan reseptor *immune checkpoint* yang bersifat *inhibitor* dan diekspresikan secara luas dalam berbagai jenis limfosit yang menyusup ke dalam tumor (TIL) dan berpartisipasi dalam mekanisme pelarian kekebalan tubuh tumor. LAG-3 dianggap sebagai generasi baru target imunoterapi dengan memainkan peran penting dalam pengembangan kanker dan dapat digunakan dalam praktik klinis di masa depan terapi kanker. Sejauh ini, *relatlimab* mewakili satu-satunya obat dengan reseptor LAG-3 yang mencapai uji coba fase III dan beberapa pendekatan fase II (Puhr & Ilhan-Mutlu, 2019; Shan *et al.*, 2020).

Reseptor CTLA-4 bersifat *inhibitor* dan dapat dimanfaatkan kanker untuk berkembang. Reseptor tersebut mampu berikatan dengan CD80 dan CD86 pada *antigen representing cell* (APC), yang menyebabkan imunosupresif dan menghambat kerja limfosit T (Sobhani *et al.*, 2021). Imunoterapi bertujuan

untuk menekan proliferasi kanker dengan menghambat atau memblokir ekspresi CTLA-4 pada limfosit T sehingga membatasi interaksi CTLA-4 dengan CD80 dan CD86. Adanya penurunan respon immunosupresif akan meningkatkan respon imunitas limfosit T yang aktif untuk menghambat pertumbuhan tumor dan kanker (Destiawan *et al.*, 2021; Sugawara *et al.*, 2021).

Ipilimumab, sebagai imunomodulator, bekerja pada reseptor CTLA4 di sel T (Usama *et al.*, 2019). *Ipilimumab* adalah obat anti CTLA-4 pertama melalui pengikatan dan penghambatan interaksi CTLA-4 dengan ligannya serta telah disetujui oleh US FDA (Biorad, 2015; Lawrenti, 2018). Namun hingga 30 September 2020, terdapat 22.451 efek samping yang dilaporkan untuk *ipilimumab*. Efek samping paling parah yang dilaporkan ke basis data FDA adalah miokarditis, pneumonitis, hipofisitis, dan hepatitis (Jacob *et al.*, 2021).

Masyarakat Indonesia telah memanfaatkan bahan alam dalam keseharian hidupnya untuk tujuan terapi (Kusnul, 2019). Senyawa yang berasal dari tanaman obat digunakan di seluruh dunia sebagai intervensi terapeutik untuk pengelolaan ketidakseimbangan fisiologis yang kompleks dan multifaktorial, dan berbagai masalah kesehatan lainnya termasuk kanker (Banerjee *et al.*, 2023). Senyawa aktif yang berpotensi sebagai antikanker khususnya imunoterapi diantaranya *astragaloside IV* dari tanaman huangqi (*Astragalus membranaceus*) (Banerjee *et al.*, 2023), *flindersine* dari tanaman ki sampang (*Melicope denhamii*) (Saputri *et al.*, 2018), *maricaffeoylside* dari tanaman mangrove api-api (*Avicennia marina*) (D. Yan *et al.*, 2015), *n-butylidenephthalide* dari tanaman ginseng wanita (*Angelica sinensis*) (Banerjee *et al.*, 2023), dan

xanthorrhizol dari tanaman temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) (Banerjee *et al.*, 2023).

Dalam melakukan eksplorasi senyawa alam yang berpotensi menghambat pertumbuhan kanker dan meminimalkan efek samping, studi *in-silico* dapat digunakan untuk menemukan kandidat yang lebih tepat secara efektif dengan efek samping yang minimal menggunakan struktur kristal (Amalina *et al.*, 2020). Sebuah teknik untuk desain obat berbasis struktur yang disebut *molecular docking* mensimulasikan interaksi molekuler dan memperkirakan interaksi dan afinitas antara ligan dan reseptor. Teknik ini telah digunakan secara ekstensif akhir-akhir ini dalam studi desain obat (Fan *et al.*s, 2019).

B. Perumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butylidenephthalide*, *maricaffeoylide*, dan *xanthorrhizol*) dapat dilakukan penambatan molekul terhadap reseptor LAG-3 dan CTLA-4 sebagai kandidat imunoterapi menggunakan metode *in silico*?
2. Bagaimana interaksi antara senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butylidenephthalide*, *maricaffeoylide*, dan *xanthorrhizol*) dengan reseptor LAG-3 dan CTLA-4 sebagai kandidat imunoterapi menggunakan metode *in silico*?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butylidenephthalide*, *maricaffeolyide*, dan *xanthorrhizol*) dapat dilakukan penambatan molekul terhadap reseptor LAG-3 dan CTLA-4 sebagai kandidat imunoterapi menggunakan metode *in silico*.
2. Mengetahui interaksi antara senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butylidenephthalide*, *maricaffeolyide*, dan *xanthorrhizol*) dengan reseptor LAG-3 dan CTLA-4 sebagai kandidat imunoterapi menggunakan metode *in silico*.

D. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan dari penelitian ini diantaranya:

1. Manfaat Teoritis
 - a. Bagi Peneliti

Memberikan wawasan, pengalaman, dan sebagai tempat pengaplikasian ilmu yang telah diperoleh selama perkuliahan tentang analisis *in silico* interaksi senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butylidenephthalide*, *maricaffeolyide*, dan *xanthorrhizol*) terhadap reseptor LAG-3 dan CTLA4 melalui *molecular docking*.

- b. Bagi Universitas Al-Irsyad Cilacap

Menjadikan suatu referensi baru dalam bidang farmasi yang dapat dikembangkan dalam penelitian berikutnya.

c. Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Menambah pustaka tentang interaksi senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butyldenephthalide*, *maricaffeolylide*, dan *xanthorrhizol*) terhadap reseptor LAG-3 dan CTLA-4 melalui *molecular docking*.

2. Manfaat Praktis

a. Bagi Mahasiswa

Memberikan pengetahuan ilmiah bagi mahasiswa khususnya dalam bidang farmasi tentang interaksi senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butyldenephthalide*, *maricaffeolylide*, dan *xanthorrhizol*) terhadap reseptor LAG-3 dan CTLA-4 sebagai imunoterapi secara *in silico*.

b. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi mengenai senyawa aktif tanaman herbal (*astragaloside IV*, *flindersine*, *n-butyldenephthalide*, *maricaffeolylide*, dan *xanthorrhizol*) yang diprediksi dapat berpotensi sebagai imunoterapi terhadap reseptor LAG-3 dan CTLA-4.