

LITERATURE REVIEW : ANALISIS SENYAWA KIMIA SEBAGAI KANDIDAT OBAT KANKER PARU MENGGUNAKAN METODE MOLECULAR DOCKING

Muhammad Naufal Nurhadi Hidayat *, Munir Alinu Mulki, Nurlita Dwiputri Prihasti
(Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Jawa Barat, Indonesia, 41361)
*Email: munir.alinu@fikes.unsika

Abstract

Lung cancer is the leading cause of death worldwide, so the development of effective drugs is urgently needed. This study aims to identify potential chemical compounds as lung cancer drug candidates through molecular docking analysis. This study used a narrative literature review method with data collected from PubMed using specific keywords such as "Molecular docking," "Lung cancer," "Drug candidate," "Chemistry," and "Compound" for articles published between 2019 and 2024. Inclusion criteria included studies that analyzed chemical compounds as lung cancer drug candidates using molecular docking and met certain quantitative criteria. Of the initial 123 articles, 10 articles met the inclusion criteria and were analyzed further. The results showed significant interactions between several chemical compounds and lung cancer-related protein targets such as P-glycoprotein, NEK7, EGFR, VEGFR-2, and topoisomerase II, with high binding affinity. Overall, the results of this review highlight compound 762, SIQ17, and compound 7 as lead candidates with high therapeutic potential, which deserve further development through in vitro and in vivo tests to support their application in lung cancer therapy.

Keywords: Molecular docking; lung cancer; compound; chemical structure

Abstrak

Kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, sehingga pengembangan obat yang efektif sangat dibutuhkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa kimia yang berpotensi sebagai kandidat obat kanker paru-paru melalui analisis docking molekuler. Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur naratif dengan data yang dikumpulkan dari PubMed menggunakan kata kunci spesifik seperti "Molecular docking," "Kanker paru-paru," "Kandidat obat," "Kimia," dan "Senyawa" untuk artikel yang diterbitkan antara tahun 2019 dan 2024. Kriteria inklusi termasuk penelitian yang menganalisis senyawa kimia sebagai kandidat obat kanker paru-paru menggunakan molecular docking dan memenuhi kriteria kuantitatif tertentu. Dari 123 artikel awal, 10 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis lebih lanjut. Hasilnya menunjukkan interaksi yang signifikan antara beberapa senyawa kimia dan target protein terkait kanker paru seperti P-glikoprotein, NEK7, EGFR, VEGFR-2, dan topoisomerase II, dengan afinitas pengikatan yang tinggi. Secara keseluruhan, hasil tinjauan ini menggarisbawahi senyawa 762, SIQ17, dan senyawa 7 sebagai kandidat utama dengan potensi terapeutik tinggi, yang layak untuk dikembangkan lebih lanjut melalui uji in vitro dan in vivo guna mendukung penerapannya dalam terapi kanker paru.

Kata Kunci : Docking molekuler; kanker paru-paru; senyawa; struktur kimia

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyebab utama kematian global, mengakibatkan 10 juta kematian setiap tahunnya. Penyakit ini ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan cepat ¹. Ciri khas kanker manusia adalah proliferasi sel yang tak terkendali, agregasi, dan siklus sel yang abnormal. Secara normal, pembelahan sel diatur oleh berbagai faktor, termasuk protein kinase ²

Pendekatan terapi untuk kanker bertujuan untuk menghambat pembentukan dan pertumbuhan tumor dengan menargetkan molekul-molekul yang relevan ³. Beberapa obat yang telah dikembangkan telah terbukti sangat efektif dalam menghambat aktivitas kanker dengan cara menghalangi sinyal-sinyal yang dikendalikan oleh onkogen ⁴. Oleh karena itu, pengembangan obat yang dapat mengatur gen atau protein yang bertanggung jawab atas kelangsungan hidup sel kanker, metastasis, apoptosis, dan invasi menjadi sangat penting sebagai target potensial dalam proses penemuan obat ^{5,6}. Meskipun kemajuan dalam pengobatan kanker paru-paru metastasis telah mengurangi angka kematian secara signifikan, resistensi terhadap agen antikanker tetap menjadi masalah yang serius, seringkali menyebabkan kegagalan pengobatan ⁷.

Proses penemuan obat dimulai dengan mengidentifikasi kondisi klinis yang belum memiliki terapi yang memadai. Langkah awal penelitian sering dimulai di lingkungan akademis, di mana sebuah hipotesis dibangun, seperti penghambatan atau induksi protein atau jalur sebagai respons terapeutik terhadap suatu kondisi penyakit ⁸. Tahap krusial dari proses penelitian ini adalah memilih target, yang dapat berupa berbagai entitas biologis seperti protein, RNA, dan gen yang dapat dipilih melalui analisis bioinformatika ^{9,10}.

Target yang optimal harus dapat dijangkau oleh molekul obat yang diinginkan, dan kompleks obat-target yang terbentuk harus mampu memicu respons biologis yang dapat diukur melalui model *in vitro* ⁸. Garis sel merupakan model *in vitro* yang paling umum digunakan karena memiliki banyak fitur molekuler dan genomik yang mirip dengan kondisi penyakit. Afinitas pengikatan antara obat dan target dapat diprediksi secara *in silico* melalui metode docking molekuler. Oleh karena itu, skrining *in silico* dan *in vitro* dapat membantu mengidentifikasi toksisitas dari obat/molekul yang diuji dengan cepat, sehingga menghindari langkah selanjutnya seperti studi *in vivo* dan pra-klinis (Hasil yang tidak menguntungkan dari metode *in silico* dan *in vitro*) ⁸.

Namun, hingga saat ini, kajian yang secara sistematis menghimpun dan membandingkan hasil penelitian molecular docking berbagai senyawa kimia terhadap target-target protein utama pada kanker paru masih terbatas. Banyak studi yang hanya berfokus pada satu atau dua senyawa serta satu jenis target, tanpa menyajikan gambaran menyeluruh tentang potensi interaksi senyawa terhadap berbagai jalur molekuler yang relevan. Selain itu, sebagian besar studi masih terbatas pada pendekatan *in silico* tanpa disertai validasi eksperimental lebih

lanjut. Hal ini menunjukkan adanya kebutuhan akan studi literatur yang dapat mengisi kekosongan tersebut dengan merangkum dan mengevaluasi potensi senyawa sebagai kandidat obat kanker paru berdasarkan pendekatan molecular docking secara menyeluruh.

Tujuan penelitian ini adalah untuk merangkum dan mengevaluasi hasil-hasil studi terbaru mengenai interaksi berbagai senyawa kimia dengan target protein yang berperan dalam patogenesis kanker paru melalui pendekatan *molecular docking*. Hasil dari telaah ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pemilihan senyawa prioritas yang layak untuk ditindaklanjuti ke tahap uji *in vitro* dan *in vivo*, sehingga mendukung pengembangan terapi kanker paru yang lebih efektif di masa depan.

METODE PENELITIAN

Desain Studi

Dalam penelitian ini, digunakan desain studi narrative literature review dengan metode kualitatif yang fokus pada analisis senyawa kimia sebagai kandidat obat kanker paru dengan metode molecular docking. Literature review ini dilakukan dengan mengumpulkan data dari database elektronik berupa PubMed sesuai dengan kata kunci yang telah ditetapkan dengan beberapa kriteria inklusi dan eksklusi secara sistematis.

Pengumpulan Data

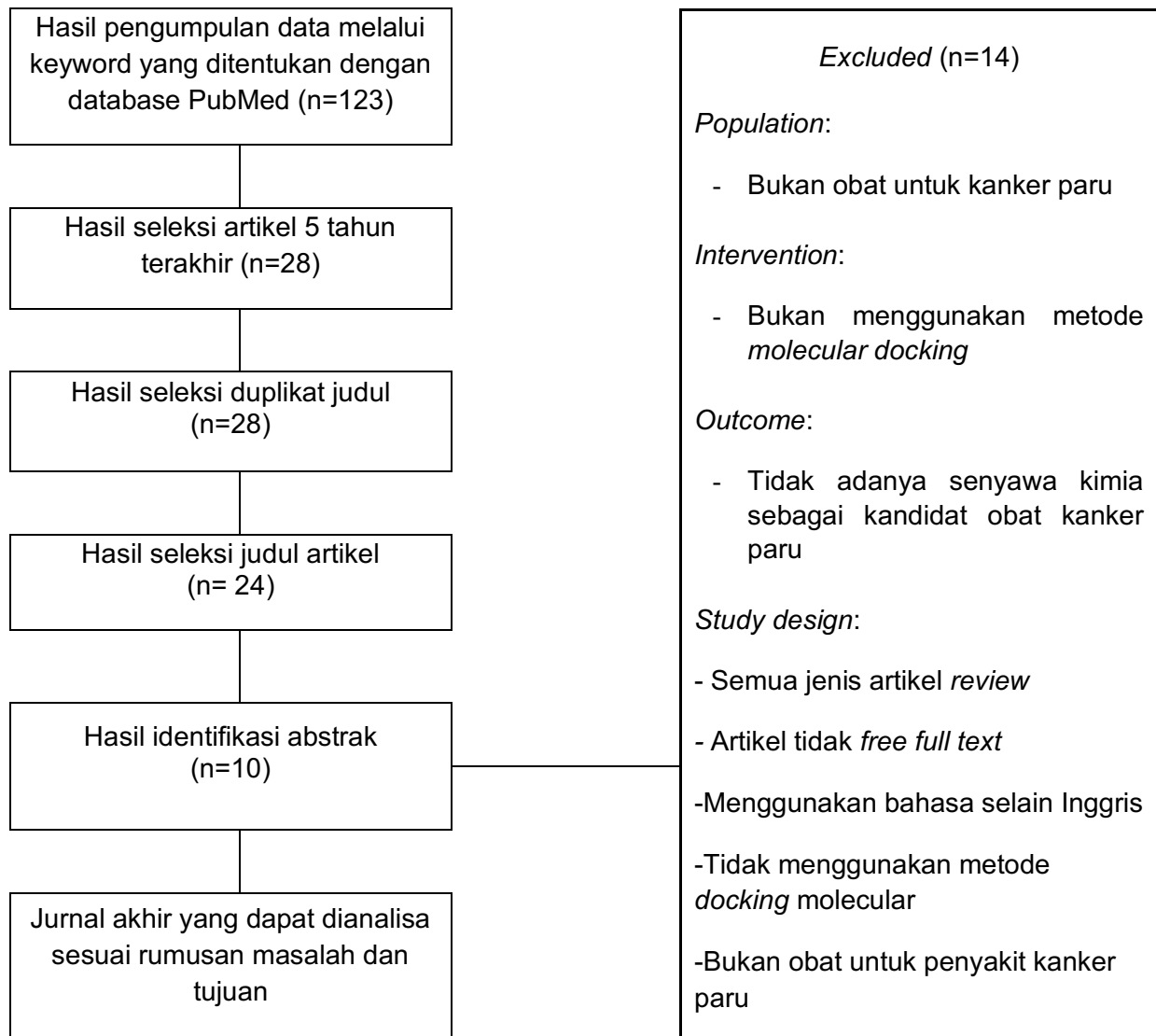
Data dikumpulkan melalui satu database elektronik yaitu PubMed. Kata kunci yang digunakan diantaranya adalah “Molecular docking” AND “Lung cancer” AND “Drug candidate” AND “Chemistry” AND “Compound”. Timeline yang digunakan dalam pencarian ini adalah jurnal artikel dengan terbitan tahun 2019 hingga tahun 2024. Filter yang dipilih yaitu pada text availability berupa artikel free full text.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Beberapa kriteria inklusi dan eksklusi dipilih dalam proses review literatur ini. Kriteria inklusi yang ditetapkan diantaranya artikel harus mencakup analisis senyawa kimia sebagai kandidat obat kanker paru dengan metode yang digunakan insilico molecular docking, dapat menjadi kandidat obat kanker paru, sumber didapat dari PubMed, penelitian menggunakan metode kuantitatif, artikel full text, senyawa berasal dari bahan alam atau sintetis, publikasi artikel dalam rentang tahun 2019-2024, serta artikel menggunakan bahasa Inggris. Kriteria eksklusi mencakup artikel yang tidak memiliki teks lengkap, tidak relevan dengan kata kunci, tidak membahas senyawa kimia sebagai kandidat obat, atau tidak menggunakan metode insilico molecular docking.

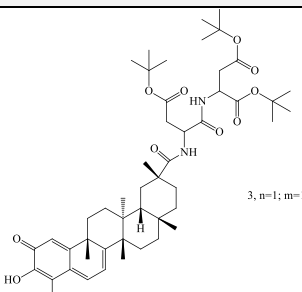
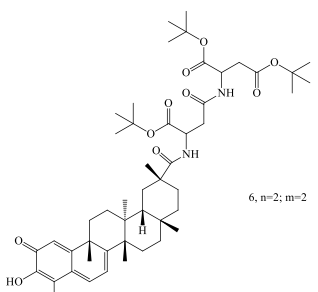
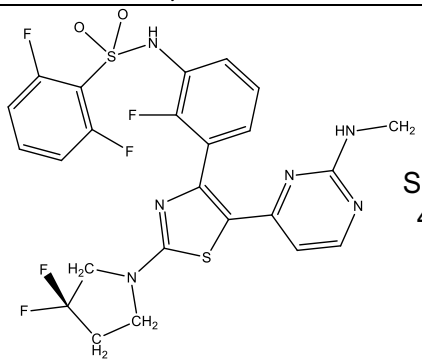
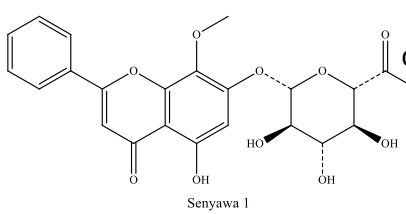
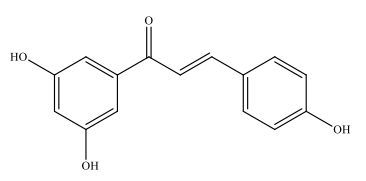
Kriteria eksklusi yang dipilih dalam literature review ini diantaranya artikel yang tidak mencakup analisis senyawa kimia sebagai kandidat obat kanker paru dengan metode yang digunakan insilico molecular docking, artikel yang diterbitkan lebih dari lima tahun yang lalu, menggunakan metode selain kuantitatif, artikel tidak free full text, menggunakan bahasa

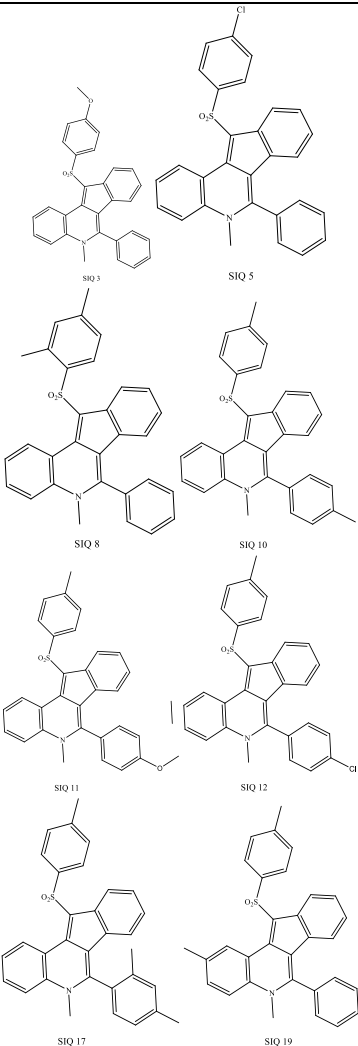
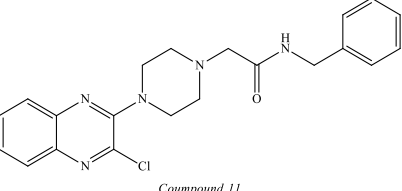
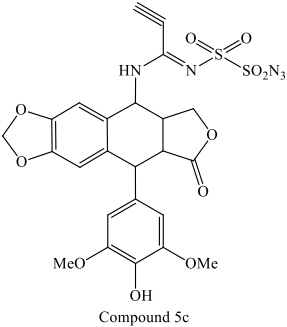
selain Inggris, tidak menggunakan metode docking molekular, bukan obat untuk penyakit kanker paru, bukan hasil dari penelitian primer, dan tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap juga dikecualikan dari analisis ini. Kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, digunakan untuk seleksi data sesuai dengan kerangka PICO (Population, Intervention, Comparison, dan Outcome) Seperti pada gambar 1.

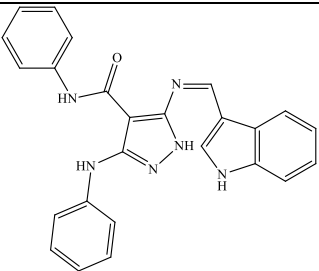
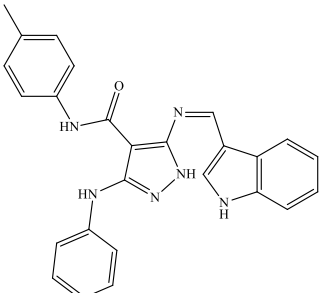
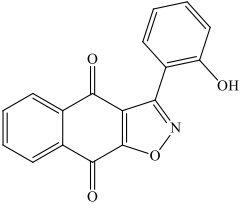
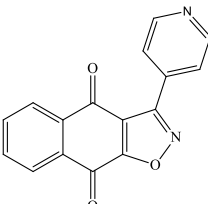
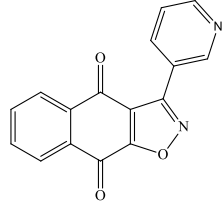
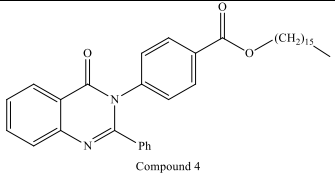
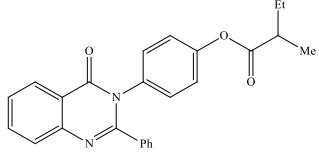


Gambar 1 PRISMA Flow Chart

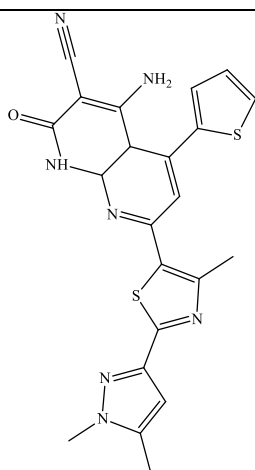
HASIL PENELITIAN**Tabel 1. Nilai Afinitas Berbagai Senyawa terhadap Target Reseptor Berdasarkan Studi Molecular Docking**

Penulis Tahun	Senyawa dan Struktur Kimia	Afinitas	Reseptor	Ligan
Coghi et al., 2021 ¹¹	 Senyawa 3	Senyawa 3 adalah -6.37 kcal/mol dan senyawa 6 adalah -7.51 kcal/mol	P-glycoprotein (P-gp) dan Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca ²⁺ -ATPase (SERCA)	Celastrol dan turunannya khususnya senyawa 3 dan 6
	 Senyawa 6			
Aziz et al., 2022 ¹²	 Compound 762	Senyawa 762 - 42.67 kJ/mol	NEK (NIMA-related kinases) protein NEK7 dan NEK9	Senyawa 762
Zeng, Zhao, & Yao, 2023 ¹³	 Senyawa 1	Senyawa 1 dan 2 terhadap α -glucosidase adalah -8.15 hingga -7.81 kcal/mol, dan terhadap sorbitol dehydrogenase adalah -7.57 hingga -8.22 kcal/mol	α -glucosidase dari <i>Saccharomyces cerevisiae</i> dan sorbitol dehydrogenase dari hati domba	Wogonoside (1) dan isoliquiritigenin (2)
	 Senyawa 2			

Hengpha satporn et al., 2023 ¹⁴		-	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	Sulfonlated indeno[1,2- c]quinoline derivatives (SIQs)
Abdallah et al., 2022 ¹⁵	 Compound 11	-	Inhibisi VEGFR- 2	Senyawa 11
Yang et al., 2022 ¹⁶	 Compound 5c	-	Topoisomerase- II	Podophyllot oxin-N- sulfonyl amidine hybrids (PSAH) yang telah dimodifikasi

Hassan, Moustafa, Awad, Nossier, & Mady, 2021 ¹⁷	 Compound 7a  Compound 7b	-	Cyclin-dependent kinases (CDKs), khususnya CDK-2	Roscovitine, Senyawa 7a dan 7b
Dinić et al., 2019 ¹⁸	 Compound 5  Compound 7  Compound 9	-	Heat Shock Protein 90 (Hsp90) dan P-glycoprotein (P-gp / MDR1 / ABCB1)	Senyawa 5, 7, 9.
Noser, El-Naggar, Donia, & Abdelmonsef, 2020 ¹⁹	 Compound 4  Compound 9	Senyawa 4 memiliki nilai -10.2 kcal/mol dan senyawa 9 memiliki nilai -9.8 kcal/mol	AKT1	Senyawa 4 dan 9.

Azab,
Bakr, &
Elkanzi,
2021 ²⁰



Compound 7

Senyawa
dengan nomor
7 menunjukkan
nilai afinitas
sebesar -17.29
kcal/mol

Topoisomerase
II (3QX3), Enzim
DNA
Topoisomerase
II dan Protein
3QX3

Senyawa 7

PEMBAHASAN

Analisis molekuler terhadap berbagai senyawa kimia menggunakan pendekatan *in silico* menunjukkan variasi potensi interaksi terhadap target-target protein yang berperan penting dalam patogenesis kanker paru. Evaluasi afinitas pengikatan antara senyawa dengan protein target menjadi indikator utama dalam menentukan potensi senyawa sebagai kandidat terapi. Melalui sintesis kritis terhadap data yang dihimpun dari sepuluh studi terpilih, dapat diidentifikasi beberapa senyawa unggulan yang menunjukkan potensi tinggi berdasarkan kekuatan interaksi, stabilitas molekuler, serta pendekatan validasi farmakokinetik komputasional yang digunakan.

Senyawa dengan performa paling menonjol dalam studi ini adalah senyawa 762 dengan nilai afinitas sebesar $-42,67$ kJ/mol terhadap protein NEK7 dan NEK9 ¹². Nilai ini merupakan yang tertinggi di antara seluruh senyawa yang dianalisis, menandakan ikatan yang sangat kuat dan spesifik terhadap targetnya. Selain itu, studi ini mengintegrasikan metode *Density Functional Theory (DFT)*, *molecular dynamics simulation*, serta prediksi ADMET berbasis *deep learning* untuk mengonfirmasi stabilitas interaksi serta parameter farmakokinetik dan toksikologi dasar. Pendekatan komprehensif ini memperkuat argumentasi bahwa senyawa 762 merupakan kandidat yang sangat potensial untuk dikembangkan lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo*.

Selanjutnya, senyawa 7 juga menunjukkan afinitas ikatan yang tinggi terhadap topoisomerase II, yakni sebesar $-17,29$ kcal/mol ²⁰. Meskipun nilai afinitasnya tidak setinggi senyawa 762, senyawa ini menargetkan enzim topoisomerase yang merupakan salah satu target terapeutik penting dalam pengobatan kanker. Studi ini memanfaatkan perangkat lunak MOE untuk memodelkan interaksi ligan-protein, dan berhasil mengidentifikasi pembentukan ikatan hidrogen dengan residu-residu kunci di situs aktif enzim. Oleh karena itu, senyawa ini

berpotensi dikembangkan lebih lanjut, meskipun diperlukan studi lanjutan untuk mengevaluasi profil farmakokinetik dan toksisitasnya secara menyeluruh.

Senyawa alami wogonoside dan isoliquiritigenin memperlihatkan nilai afinitas berkisar antara $-8,15$ hingga $-7,57$ kcal/mol terhadap target enzim metabolik α -glucosidase dan sorbitol dehydrogenase¹³. Walaupun enzim-enzim ini bukan target utama dalam kanker paru, keberadaan aktivitas biologis yang luas dari senyawa tersebut memberikan potensi tambahan dalam terapi adjuvan. Keunggulan senyawa ini terletak pada sumber alaminya dan potensi toksisitas yang rendah. Studi ini juga menggunakan metode homologi struktural, optimasi geometri dengan Gaussian 09, serta simulasi docking dengan AutoDock, sehingga memberikan dukungan metodologis yang kuat untuk mengevaluasi interaksi molekuler.

Penelitian senyawa SIQ17, turunan dari *sulfonylated indeno[1,2-c]quinoline*, menunjukkan potensi kuat dalam menghambat reseptor EGFR, yang merupakan salah satu target utama pada kanker paru jenis *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)¹⁴. Studi ini menggunakan algoritma CDOCKER dengan pendekatan multirun serta perhitungan *Fragment Molecular Orbital* (FMO) untuk mengevaluasi interaksi dan kestabilan kompleks protein-ligan. Meskipun nilai afinitas tidak dijelaskan secara eksplisit, penggunaan metode komputasi tingkat lanjut tersebut menunjukkan bahwa SIQ17 merupakan kandidat kuat untuk pengembangan sebagai inhibitor EGFR dan berpotensi tinggi untuk diuji lebih lanjut secara eksperimental.

Beberapa studi lain juga mencatat senyawa dengan afinitas cukup baik, seperti senyawa 4 dan 9 terhadap protein AKT1, dengan nilai afinitas masing-masing $-10,2$ dan $-9,8$ kcal/mol¹⁹. Senyawa ini diidentifikasi melalui metode *virtual screening* dengan PyRx dan menunjukkan kemampuan berikatan secara spesifik melalui ikatan hidrogen serta interaksi π - π dan π -kation. Namun, tidak tersedia data pendukung mengenai kestabilan interaksi atau validasi farmakokinetik, sehingga meskipun potensial, senyawa ini belum dapat dianggap sebagai kandidat prioritas.

Sementara itu, derivatif celastrol menunjukkan nilai afinitas relatif lebih rendah, yaitu $-6,37$ kcal/mol (senyawa 3) dan $-7,51$ kcal/mol (senyawa 6) terhadap *P-glycoprotein* (P-gp) dan SERCA¹¹. Senyawa ini memiliki keunggulan sebagai dual-target inhibitor, namun keterbatasan data terkait validasi struktur dan prediksi ADMET menjadikannya belum cukup kuat untuk direkomendasikan untuk pengembangan lebih lanjut pada tahap awal.

Senyawa inhibitor Hsp90 tidak disertai data afinitas numerik, namun uji in vitro menunjukkan penurunan ekspresi P-gp dan aktivitas antiproliferatif pada model sel kanker resisten obat¹⁸. Meskipun pendekatan ini relevan untuk terapi adjuvan dalam menangani resistensi multiobat, keterbatasan data kuantitatif dan prediksi toksikologi mengharuskan adanya penelitian lanjutan yang lebih mendalam.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil Penelitian dan mengevaluasi studi terbaru mengenai interaksi senyawa kimia dengan target protein kanker paru melalui pendekatan *molecular docking* dapat disimpulkan bahwa *molecular docking* efektif untuk mengidentifikasi senyawa kimia potensial sebagai kandidat obat kanker paru, dengan senyawa 762, SIQ17, dan senyawa 7 menonjol sebagai kandidat prioritas karena afinitas ikatan yang tinggi terhadap target protein kunci. Temuan ini memperkuat peran *molecular docking* sebagai langkah awal dalam penemuan obat, namun untuk memastikan efektivitas dan keamanannya, disarankan dilakukan penelitian lanjutan berupa uji *in vitro*, *in vivo*, serta analisis farmakokinetik dan toksisitas sebelum dikembangkan ke tahap pra-klinis dan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Dabrafenib inhibits the growth of BRAF-WT cancers through CDK16 and NEK9 inhibition. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
2. Sun Z, Gong W, Zhang Y, Jia Z. Physiological and Pathological Roles of Mammalian NEK7. *Front Physiol*. 2020;11(December):1–9.
3. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med*. 2022;54(10):1670–94.
4. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*. 2014;79:34–74.
5. Bravatà V, Cava C, Minafra L, Cammarata FP, Russo G, Gilardi MC, et al. Radiation-induced gene expression changes in high and low grade breast cancer cell types. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1–15.
6. Cava C, Pini S, Taramelli D, Castiglioni I. Perturbations of pathway co-expression network identify a core network in metastatic breast cancer. *Comput Biol Chem*. 2020;87(June):107313.
7. Mohan A, Ponnusankar S. Newer Therapies for the Treatment of Metastatic Breast Cancer: a Clinical Update Mohan and Ponnusankar: Treatment of Metastatic Breast Cancer: Clinical Update. *Indian J Pharm Sci*. 2001;251–61.
8. Hughes JP, Rees SS, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239–49.
9. Cava C, Colaprico A, Bertoli G, Bontempi G, Mauri G, Castiglioni I. How interacting pathways are regulated by miRNAs in breast cancer subtypes. *BMC Bioinformatics*. 2016;17(Suppl 12).
10. Cava C, Novello C, Martelli C, Lodico A, Ottobrini L, Piccotti F, et al. Theranostic application of miR-429 in HER2+ breast cancer. *Theranostics*. 2020;10(1):50–61.

11. Coghi P, Ng JPL, Kadioglu O, Law BYK, Qiu AC, Saeed MEM, et al. Synthesis, computational docking and biological evaluation of celastrol derivatives as dual inhibitors of SERCA and P-glycoprotein in cancer therapy. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2021;224:113676. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113676>
12. Aziz M, Ejaz SA, Zargar S, Akhtar N, Aborode AT, Wani TA, et al. Deep Learning and Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery against NEK7: A Novel Target for the Treatment of Cancer. *Molecules*. 2022;27(13).
13. Zeng X, Zhao M, Yao H. Anti-lung Cancer, Anti-microbial, Anti- α -glucosidase, Anti-sorbitol Dehydrogenase, and in silico Studies of Wogonoside and Isoliquiritigenin as Natural Compounds. Vol. 72, *Journal of Oleo Science*. 2023. p. 919–27.
14. Hengphasatporn K, Aiebchun T, Mahalapbutr P, Auepattanapong A, Khaikate O, Choowongkamon K, et al. Sulfonylated Indeno[1,2-c]quinoline Derivatives as Potent EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *ACS Omega*. 2023;8(22):19645–55.
15. Abdallah AE, Mabrouk RR, Elnagar MR, Farrag AM, Kalaba MH, Sharaf MH, et al. New Series of VEGFR-2 Inhibitors and Apoptosis Enhancers: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16(January):587–606.
16. Yang Z, Zhou Z, Luo X, Luo X, Luo H, Luo L, et al. Design and synthesis of novel podophyllotoxins hybrids and the effects of different functional groups on cytotoxicity. *Molecules*. 2022;27(1).
17. Hassan AS, Moustafa GO, Awad HM, Nossier ES, Mady MF. Design, synthesis, anticancer evaluation, enzymatic assays, and a molecular modeling study of novel pyrazole-indole hybrids. *ACS Omega*. 2021;6(18):12361–74.
18. Dinić J, Podolski-Renić A, Jovanović M, Musso L, Tsakovska I, Pajeva I, et al. Novel heat shock protein 90 inhibitors suppress P-glycoprotein activity and overcome multidrug resistance in cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
19. Noser AA, El-Naggar M, Donia T, Abdelmonsef AH. Synthesis, in silico and in vitro assessment of new quinazolinones as anticancer agents via potential AKT inhibition. *Molecules*. 2020;25(20).
20. Azab IHE, Bakr RB, Elkanzi NAA. Facile one-pot multicomponent synthesis of pyrazolo-thiazole substituted pyridines with potential anti-proliferative activity: Synthesis, in vitro and in silico studies. *Molecules*. 2021;26(11).