

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sistem imun (*immune system*) atau sistem kekebalan tubuh adalah kemampuan tubuh untuk melawan infeksi, meniadakan kerja toksin dan faktor virulen lainnya yang bersifat antigenik dan imunogenik. Jika sistem kekebalan melemah, kemampuan untuk melindungi tubuh juga berkurang, sehingga patogen termasuk virus dapat tumbuh dan berkembang dalam tubuh (Sabilah dkk., 2021). Akibatnya, tubuh menjadi lebih rentan terserang penyakit.

Imunomodulator adalah semua obat yang dapat memodifikasi respon imun dengan menstimulasi mekanisme pertahanan alamiah dan adaptif, dan dapat berfungsi baik sebagai immunosupresan atau immunostimulan. Immunostimulan atau immunostimulator adalah substansi (obat atau nutrien) yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit, dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun (Martinus dkk., 2019). Mekanisme umum dari immunostimulan yaitu memperbaiki ketidakseimbangan sistem imun dengan cara meningkatkan imunitas baik yang spesifik ataupun yang non spesifik (Sabilah dkk., 2021). Immunostimulan dapat meningkatkan sistem imun dengan berbagai cara, yaitu dengan meningkatkan aktivitas fagositosis sel makrofag, meningkatkan jumlah dan aktivitas sel limfosit T, sel natural killer (NK) dan melepaskan interferon dan interleukin (Rosnizar dkk., 2017).

Uji *in silico* merupakan istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan melalui simulasi komputer (Hardjono, 2013). Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan (Bara dkk., 2019). Untuk memperkuat prediksi aktivitas senyawa

dan gambaran interaksi obat dengan reseptor, sebelum dilakukan sintesis dilakukan uji simulasi komputasi *docking (in silico)*. Dengan uji *in silico* dapat digambarkan interaksi antara senyawa yang akan disintesis dengan reseptor, sehingga dapat diprediksi aktivitas senyawa. Aktivitas tersebut ditunjukkan dengan nilai energi ikatan, yang digambarkan dengan nilai *docking score* (Widiandani dkk., 2013). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono *et al.*, 2012). Nilai konstanta inhibisi (Ki) dapat memberikan gambaran afinitas antara senyawa dan penguraian. Semakin kecil nilai Ki maka kesetimbangan reaksi cenderung kearah pembentukan kompleks senyawa-reseptor. Jika nilai Ki berada pada skala nanomolar maka kompleks senyawa-reseptor dapat dikatakan memiliki afinitas ikatan yang baik (Mardianingrum, Tati dan Unang, 2015).

Interferon merupakan jenis protein yang tergabung ke dalam keluarga besar sitokin (Wahyuniati, 2017), yang terdiri dari dua tipe yaitu tipe I dan tipe II. IFN tipe I terdiri dari IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , dan IFN- $\tau$ . IFN tipe 2 hanya mencakup satu anggota yaitu IFN- $\gamma$  (Yang *et al.*, 2007). Interferon berikatan dengan reseptor interferon. Semua IFN tipe I berikatan dengan kompleks reseptor permukaan sel spesifik yang dikenal sebagai reseptor IFN- $\alpha$  (IFNAR) yang terdiri dari rantai IFNAR1 dan IFNAR2. Stimulator Gen Interferon (STING) juga dikenal sebagai protein transmembran 173 (TMEM173) dan MPYS/MITA/ERIS adalah protein yang pada manusia dikodekan oleh gen STING1. STING memainkan peran penting dalam kekebalan bawaan. STING menginduksi produksi interferon tipe I ketika sel terinfeksi patogen intraseluler, seperti virus, mikobakteri, dan parasit intraseluler (Nakhaei, John, and Rongtuan, 2010), dengan merasakan DNA dari patogen yang akan mengaktifkan cGAS untuk menghasilkan

cGAMP, yang merupakan ligan endogen dari STING, yang selanjutnya akan menghasilkan kaskade pensinyalan hilir melalui perekrutan serin/teonin-protein kinase (TBK1), fosforilasi faktor transkripsi regulasi interferon (IRF3), dan produksi interferon tipe I (IFN) (Ramanjulu *et al.*, 2018) . Interferon tipe I yang diproduksi oleh sel yang terinfeksi dapat menemukan dan mengikat reseptor interferon alfa/beta dari sel terdekat untuk melindungi sel dari infeksi lokal. Amidobenzimidazole (ABZI) merupakan salah satu jenis agonis STING yang dapat membantu menginduksi dan menstimulasi aktivasi STING untuk memproduksi interferon tipe I ketika terdapat sel yang terinfeksi patogen. Berdasarkan perbedaan dalam struktur kimianya, agonis STING manusia dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu *natural cyclic dinucleotides* (CDNs) dan Amidobenzimidazoles. CDN memiliki 4 struktur alami yaitu siklik di-AMP, siklik di-GMP, siklik di-GMP-AMP, dan 2',3'-cGAMP. Saat ini sedang dikembangkan beberapa dinukleotida siklik termodifikasi yang menunjukkan agonis hSTING yang memiliki aktivitas menguntungkan sebagai agen antitumor (Xi *et al.*, 2020).

Niphade *et al.* (2009) membuktikan bahwa kayu manis dosis tinggi (100 mg/kg) menunjukkan aktivitas imunostimulan dengan cara meningkatkan indeks fagositik dalam uji pembersihan karbon, meningkatkan kadar immunoglobulin serum dan juga meningkatkan titer antibodi dalam uji hemaglutinasi tidak langsung. Sedangkan kayu manis dosis rendah (10 mg/kg) hanya menunjukkan peningkatan kadar immunoglobulin serum. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kayu manis pada dosis tinggi mampu meningkatkan imunitas seluler dan humoral dan pada dosis rendah hanya menunjukkan efek pada imunitas humoral.

*Cinnamomum burmannii* merupakan tanaman asli Indonesia yang dikenal dengan nama *cassia vera*, *kaneel cassia*, atau Padang kaneel. Kayu manis asal Indonesia ini juga dikenal sebagai Indonesian cinnamon, Padang

cassia atau Korintje. Kandungan kimia dari kulit kayu manis diantaranya minyak atsiri yaitu eugenol, safrol, dan sinamaldehyd. Kayu manis juga mengandung kalsium oksalat, zat penyamak, damar, dua jenis insektisida cinnzelanin dan cinnzelanol, kumarin dan sebagainya. Kayu manis adalah sumber vitamin K dan zat besi yang baik. Kayu manis juga merupakan sumber serat, kalsium, dan mangan yang sangat baik, Efek farmakologis yang dimiliki kayu manis diantaranya sebagai antirematik, penambah nafsu makan dan penghilang rasa sakit (Inna, Novi dan Septika, 2010).

Dalam penemuan obat baru untuk mengetahui aktivitas dari tanaman berkhasiat *Cinnamomum burmannii* sebagai imunomodulator pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL) (Ramanjulu *et al.*, 2018) secara uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) untuk memprediksi aktivitasnya dengan sel. Bidang *docking* molekuler telah muncul selama tiga dekade terakhir didorong oleh kebutuhan biologi molekuler struktural dan penemuan obat berbasis struktur. Tujuan dari perangkat lunak molekuler *docking* otomatis adalah untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekul, baik secara struktural, menemukan mode pengikatan yang mungkin, dan secara energetik memprediksi afinitas pengikatan. *Docking* molekuler biasanya dilakukan antara molekul kecil dan makromolekul target atau sering disebut sebagai *docking* ligan-protein (Morris and Marguerita, 2008).

## 1.2. Perumusan Masalah

- a. Berapa nilai afinitas ikatan ( $\Delta G$ ) antara senyawa potensial Cinnamomi Cortex pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL)?
- b. Berapa nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) antara senyawa potensial Cinnamomi Cortex pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL)?
- c. Bagaimana interaksi yang terjadi antara senyawa potensial Cinnamomi Cortex pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL)?

## 1.3. Tujuan Penelitian

- a. Menentukan nilai Afinitas ikatan ( $\Delta G$ ) antara senyawa potensial Cinnamomi Cortex pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL)
- b. Menentukan nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) antara senyawa potensial Cinnamomi Cortex pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL)
- c. Menentukan interaksi yang terjadi antara senyawa potensial Cinnamomi Cortex pada reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL)

## 1.4. Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini akan didapatkan hasil data terkait afinitas pengikatan senyawa potensial dalam *Cinnamomi Cortex* sebagai imunomodulator terhadap reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* (6DXL) (Ramanjulu *et al.*, 2018) dengan metode penambatan molekul.