

INTISARI

Resistensi agen antikanker adalah penyebab gagalnya 90% pengobatan kanker. Salah satu antikanker yang mengalami resistensi adalah paklitaksel. Pgp (P-Glikoprotein) berperan dalam resistensi paklitaksel dan menurunkan efektivitasnya hingga menjadi 20-60% saja pada sel kanker ovarium. Namun, beberapa inhibitor Pgp mengalami keterbatasan penggunaan akibat efek samping. Penelitian sebelumnya berhasil mengidentifikasi Sinamofilin untuk mengurangi resistensi cisplatin, tetapi belum menguji Sinamofilin dalam mengurangi resistensi paklitaksel. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dan mekanisme Sinamofilin dalam mengurangi resistensi paklitaksel tertarget Pgp.

Analisis bioinformatika dengan *artificial intelligence* dan pendekatan *in silico* dengan *molecular docking* menjadi salah satu cara mengidentifikasi senyawa untuk mengurangi resistensi paklitaksel. Pendekatan ini akan memastikan kontribusi Pgp dalam resistensi paklitaksel, memvalidasi pemodelan inhibitor yang sudah ada dengan KNIME, dan menyimulasikan interaksi antara Sinamofilin dengan Pgp lewat aplikasi PLANTS.

Hasil analisis bioinformatika menunjukkan Pgp paling berperan dalam kemoresistensi paklitaksel. Pemodelan inhibitor Pgp memperoleh kurva ROC 0,815 dan mendapatkan senyawa Tarikuidar sebagai inhibitor Pgp sebagai pembanding Sinamofilin. Afinitas Sinamofilin (-95,1473 kcal/mol) lebih rendah dari Tariquidar (-150,054 kcal/mol), tetapi lebih tinggi dari Taksol sebagai substrat (-94,8778 kcal/mol). Struktur dan mode ikat Sinamofilin juga memiliki kesamaan dengan Tariquidar. Jadi, Sinamofilin mempunyai potensi sebagai inhibitor Pgp meskipun belum bisa menyaingi Tarikuidar dalam inhibisi Pgp.

Kata Kunci: bioinformatika, *in silico*, kemoresistensi paklitaksel, Sinamofilin, Pgp

ABSTRACT

Drug resistance is a major cause of 90% failing chemotherapy. One of major cause of failure in cancer therapies is Paclitaxel resistance. Pgp (P-Glycoprotein) has been associated with paclitaxel resistance, reducing its effectivity into just 20-60% in ovarian cancer cells. Previous research shows that cinnamophilin possesses cisplatin resensitizing ability, but it has not tested Cinnamophilin's activity in paclitaxel resistance. This study investigates Cinnamophilin's activities and mechanisms toward combating paclitaxel resistance targeting Pgp.

Bioinformatic analysis with artificial intelligence and in silico approach using molecular docking were used to identify Cinnamophilin's potential in reducing paclitaxel resistance. These methods will confirm Pgp's significance in paclitaxel resistance, validate dataset model with KNIME, and simulate interaction between Cinnamophilin and Pgp with PLANTS.

Results showed Pgp plays a significant role in paclitaxel resistance. Pgp inhibitors dataset model obtained 0,815 on ROC curve. Tariquidar, a Pgp inhibitor with the smallest IC_{50} is chosen as a query compound. Cinnamophilin's binding affinity (-95,1473 kcal/mol) is higher than Tariquidar (-150,054 kcal/mol) but lower than Taxol as Pgp substrate (-94,9778 kcal/mol). Despite of that, Cinnamophilin's binding mode shows many similarities with Tariquidar. Hence, Cinnamophilin has the potential to inhibit Pgp although its effect doesn't compete yet with Tariquidar.

Keywords: bioinformatic, in silico, paclitaxel chemoresistance, Cinnamophilin, Pgp