

MODIFIKASI DAN SINTESIS PEPTIDA TURUNAN BISA ULAR TANAH (*Calloselasma rhodostoma*) SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PAYUDARA SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO* TERHADAP SEL MCF-7

MIFTAH EKA ANDRAYANI WANGSA
23/524864/PPA/06581

INTISARI

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian paling tinggi di dunia. Salah satu jenis penyakit kanker yang menyebabkan kematian keempat terbesar adalah kanker payudara. Kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada wanita. Pada beberapa tahun terakhir, sedang dikembangkan peptida sebagai alternatif pengobatan antikanker/*anticancer peptide* yang lebih selektif dan efektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian antara aktivitas antikanker peptida turunan bisa ular tanah (*Calloselasma rhodostoma*) secara *in vitro* dengan afinitas pengikatan terhadap reseptor protein target melalui pendekatan *in silico*, modifikasi dan sintesis peptida terpilih dari peptida turunan bisa ular tanah secara *in silico*, serta menilai potensi pengembangannya sebagai kandidat obat secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara MCF-7. Uji sitotoksitas dilakukan menggunakan metode MTT *assay* terhadap sel MCF-7 dan sel normal Vero, sedangkan studi *in silico* penambatan molekuler dilakukan pada reseptor progesteron (PR).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga untaian peptida yang memiliki kemampuan aktivitas antikanker paling baik terhadap sel kanker payudara MCF-7 secara *in vitro* yaitu VK9 (VHFNAQVIK), FK9 (FNTGIFCSK) dan HK9 (HDDIFAYEK) dengan nilai IC_{50} berturut-turut sebesar 70,07; 88,97; dan 98,42 $\mu\text{g/mL}$ memiliki kesesuaian aktivitas penghambatan secara *in silico*. Modifikasi pada peptida FK9 menghasilkan KK9 (KNTGIFCSK) dengan aktivitas penghambatan lebih tinggi terhadap PR, ditunjukkan oleh skor HADDOCK yang mendekati FK9 ($-97,4 \pm 2,2$), nilai energi afinitas ikatan yang lebih negatif ($-9,5$ kkal/mol), serta interaksi tambahan pada residu aktif Gly722. Uji *in vitro* menunjukkan KK9 memiliki IC_{50} sebesar 23,09 $\mu\text{g/mL}$ dan selektivitas tinggi terhadap sel MCF-7 dengan indeks selektivitas (IS) sebesar 35,08, lebih baik dibandingkan FK9 maupun doksorubisin ($IC_{50} = 0,58$ $\mu\text{g/mL}$; IS = 1,00). Dengan demikian, KK9 berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat antikanker payudara berbasis peptida.

Kata kunci: Peptida, antikanker, *in vitro*, MCF-7, penambatan molekuler

***MODIFICATION AND SYNTHESIS OF MALAYAN PIT VIPER
(Calloselasma rhodostoma) VENOM-DERIVED PEPTIDES AS BREAST
ANTICANCER AGENTS USING IN SILICO AND IN VITRO APPROACHES
ON MCF-7 CELL LINE***

MIFTAH EKA ANDRAYANI WANGSA
23/524864/PPA/06581

ABSTRACT

Cancer remains one of the leading causes of death worldwide, with breast cancer ranking fourth among the most common cancer-related deaths and representing a major cause of morbidity and mortality in women. In recent years, peptides have attracted attention as promising alternatives for anticancer therapy due to their potential selectivity and effectiveness. This study aimed to validate the correlation between the anticancer activity of Malayan pit viper (*Calloselasma rhodostoma*) venom-derived peptides evaluated through an *in vitro* approach and their binding affinity to target protein receptors assessed through an *in silico* approach. Furthermore, *in silico* modification studies were performed on selected peptide, followed by their synthesis, to evaluate their potential development as anticancer drug candidates based on *in vitro* results. Cytotoxicity was assessed using the MTT assay on MCF-7 breast cancer cells and Vero normal cells, while molecular docking studies were conducted on the progesterone receptor (PR).

The results showed that three peptide sequences VK9 (VHFNAQVIK), FK9 (FNTGIFCSK) and HK9 (HDDIFAYEK) exhibited the strongest anticancer activity against MCF-7 breast cancer cells *in vitro*, with IC₅₀ values of 70.07, 88.97 and 98.42 µg/mL, respectively. These peptides demonstrated consistent *in silico* inhibitory activity. Modification of the FK9 peptide produced the derivative KK9 (KNTGIFCSK), which showed enhanced inhibitory activity toward the PR, as indicated by a HADDOCK score similar to FK9 (-97.4 ± 2.2), a more negative binding affinity (-9.5 kcal/mol), and additional interactions with the active residue Gly722. *In vitro* assays revealed that KK9 had an IC₅₀ of 23.09 µg/mL and high selectivity toward MCF-7 cells (Selectivity Index (SI) = 35.08), outperforming both FK9 and doxorubicin (IC₅₀ = 0.58 µg/mL, SI = 1.00). Therefore, KK9 demonstrates strong potential for further development as a peptide-based breast cancer drug candidate.

Keyword: Peptide, anticancer, MCF-7, *in vitro*, molecular docking