

## ABSTRAK

Saat ini, metode skrining obat secara virtual (uji *in silico*) telah menjadi bagian penting dalam mengidentifikasi senyawa yang paling berpotensi untuk dikembangkan sebagai calon obat. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas serial senyawa xanton sebagai antikanker, potensinya sebagai ko-kemoterapi pada obat standar dengan uji kombinasi, analisis *quantitative structure-activity relationship* (QSAR) dan *molecular docking* terhadap beberapa reseptor target antikanker, serta pengaruhnya terhadap ekspresi mRNA COX-2, VEGF, dan telomerase.

Pengujian sitotoksitas dan kombinasi senyawa xanton dilakukan menggunakan metode 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) assay, terhadap kultur sel 24 jam. Program bantu komputer yang digunakan untuk analisis uji kombinasi, QSAR dan *molecular docking* adalah CompuSyn, Chemdraw, Hyperchem, BuildQSAR, YASARA, PLANTS, dan Pymol. Adapun pengukuran ekspresi mRNA gen COX-2, VEGF, dan telomerase dilakukan dengan *quantitative real-time* PCR/qRT-PCR.

Uji sitotoksik senyawa xanton terhadap sel WiDR menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> antara 9,129–243,291 µg/mL, dengan indeks selektivitas antara 1,36–93,16. Nilai IC<sub>50</sub> terhadap sel Raji antara 6,528–379,597 µg/mL dengan indeks selektivitas 0,56–16,01. Uji kombinasi antara senyawa 6–doxorubicin terhadap sel Raji menunjukkan sinergisitas, dengan indeks kombinasi antara 0,057–0,285 (sinergisme kuat-sangat kuat). *Molecular docking* menunjukkan bahwa kemungkinan mekanisme sinergisitas adalah interaksi antara senyawa 6 dengan reseptor Raf-1 dan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), yang mampu meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap doxorubicin. Hasil analisis QSAR menunjukkan bahwa deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas sitotoksik senyawa xanton terhadap sel WiDR adalah muatan bersih atom pada posisi C4, C4a, C6, C7, dan C8; sedangkan terhadap sel Raji adalah muatan bersih atom pada posisi C1 dan C6, momen dipol, luas permukaan molekul, dan selisih energi *the highest occupied molecular orbital* (HOMO) dengan *the lowest unoccupied molecular orbital* (LUMO). Model persamaan QSAR terbaik menghasilkan 60 (enam puluh) senyawa usulan untuk sel WiDR dan 62 (enam puluh dua) senyawa untuk sel Raji, dengan nilai IC<sub>50</sub> kurang dari 6,25 µg/mL. Kajian terhadap ekspresi mRNA COX-2, VEGF, dan telomerase setelah pemberian senyawa xanton terbaik, menunjukkan bahwa hanya ekspresi mRNA COX-2 yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol, sedangkan untuk VEGF dan telomerase tidak ada perbedaan. Studi *molecular docking* menunjukkan bahwa mekanisme sitotoksik senyawa xanton melalui hambatan terhadap protein COX-2 dan Cdk2.

### Kata kunci :

Serial senyawa xanton, sinergisitas, lini sel kanker, analisis QSAR, *molecular docking*, ekspresi COX-2

## **ABSTRACT**

The virtual drug screening method (in silico test) has become an important part in identifying the most potent compounds to be developed as drug candidates. This study aims to examine the effectiveness of serial xanthone compounds as anticancer, their potential as co-chemotherapy on standard drugs by combination testing, QSAR analysis and molecular docking of some anticancer target receptors, and studies of their effects on COX-2, VEGF, and telomerase mRNA expression.

The cytotoxicity and combination test of xanthone compounds was performed using a 3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) assay method, against a 24-hour cell culture. Computer auxiliary programs used are CompuSyn, Chemdraw, Hyperchem, BuildQSAR, YASARA, PLANTS, and Pymol. The measurements of mRNA expression of COX-2, VEGF, and telomerase were performed by quantitative real-time PCR / qRT-PCR.

Cytotoxic test of xanthone compound on WiDR cells showed IC<sub>50</sub> value between 9,129-243,291 µg/mL, with selectivity index between 1,36-93,16. While to Raji cell, IC<sub>50</sub> value between 6,528-379,597 µg/mL and selectivity index 0,56-16,01. The combination test of the compound 6-doxorubicin against Raji cells showed synergisms, with a combination index of 0.057-0.285. Molecular docking suggests that the possibility of a synergicity mechanism is the interaction between compound 6 with the Raf-1 receptor and c-Jun N-terminal kinase (JNK), which can increase the sensitivity of cancer cells to doxorubicin. The result of QSAR analysis shows that the descriptor that influences the cytotoxic activity of xanthone compound on the WiDR cell is the net charge of atoms at position C4, C4a, C6, C7, and C8; while in the Raji cell is the net charge of atoms at positions C1 and C6, dipole moment, molecular surface area, and the highest occupied molecular orbital (HOMO) energy difference with the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO). The best QSAR equation model produces 60 (sixty) proposed compounds for WiDR cells and 70 (seventy) compounds for Raji cells, with IC<sub>50</sub> values less than 6.25 µg/mL. The study of COX-2, VEGF, and telomerase mRNA expression after administration of the best xanthone compounds, showed that only COX-2 mRNA expression had a significantly difference with the control group, whereas for VEGF and telomerase there was no difference. The study of molecular docking showed that the xanthone compounds cytotoxic mechanisms through inhibition of COX-2 and Cdk2 proteins.

### **Keywords :**

Serial of xanthone compound; synergism; cancer cell lines; QSAR analysis; molecular docking; COX-2 expression