

## INTISARI

### **PEMODELAN MATEMATIKA JALUR PI3K-AKT-FOXO3a PADA ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)**

Oleh

YUDI ARI ADI

14/373960/SPA/00510

*Acute Myeloid Leukemia* (AML) adalah salah satu jenis leukemia atau kanker darah yang menyerang sel-sel meiloid. Sel-sel leukemia terus berproliferasi, tetapi mengalami gangguan pematangan sehingga terjadi akumulasi sel-sel imatur yang dikenal sebagai sel blas di sumsum tulang. Hal ini mengakibatkan gangguan menyeluruh fungsi sumsum tulang dalam memproduksi sel-sel darah normal. Pada proses produksi se-sel darah, Jalur sinyal PI3K/AKT merupakan mediator penting dari sinyal sitokine yang berperan dalam mekanisme regulasi. Over aktivasi jalur PI3K/AKT dijumpai pada kasus AML yang utamanya diakibatkan oleh adanya mutasi pada Fms-like tyrosine kinase 3 pada internal tandem Duplication (FLT3-ITD). Adanya mutasi FLT3-ITD mengakibatkan hilangnya fungsi normal FLT3 yang berdampak pada tidak normalnya jalur PI3K/AKT, jalur yang berperan sangat penting dalam mekanisme proliferasi dan apoptosis sel. Pada AML, aktivasi AKT berlebih mengakibatkan fosforilasi FOXO3a yang meningkatkan proliferasi sel serta menghambat apoptosis. Pada penelitian ini disusun model matematika yang menggambarkan interaksi dinamis protein-protein pada jalur PI3K/AKT/FOXO3a pada AML. Selanjutnya dilakukan analisis pada kasus tidak adanya defosforilasi protein dan degradasi AKT, meliputi analisis kestabilan titik ekuilibrim, analisis sensitifitas parameter, dan analisis bifurkasi. Analisis bifurkasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi Teorema *Manifold* Pusat. Dari hasil analisis diperoleh parameter yang paling berpengaruh terhadap perkembangan AML, yaitu laju produksi FOXO3a. Hasil ini menunjukkan bahwa FOXO3a dapat menjadi protein target dalam pengobatan AML dengan terapi target yang dikombinasikan dengan terapi target pada FLT3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat di bidang medis, terkait strategi pemberian molekul inhibitor pada terapi target yang dapat dilakukan untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan AML, sebagai salah satu kontribusi matematika bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Kata kunci : pemodelan matematika, *Acute Myeloid Leukemia*, PI3K/AKT.

## ABSTRACT

### MATHEMATICAL MODELING OF PI3K-AKT-FOXO3a PATHWAYS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

By

YUDI ARI ADI

14/373960/SPA/00510

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a type of leukemia or blood cancer that attacks myeloid cells. Leukemia cells continue to proliferation, but they have a maturation disorder that results in the accumulation of immature cells known as explosion cells in the bone marrow. This results in a total disruption of the function of the bone marrow in producing normal blood cells. In the process of producing blood cells, the PI3K / AKT signaling pathway is an important mediator of cytokine signals that play a role in regulatory mechanisms. Constitutive activation of PI3K/AKT signaling pathway has been observed in Acute Myeloid Leukemia (AML) caused by mutation of fms-like tyrosine kinase 3 in internal tandem duplication (FLT3-ITD), the most common molecular abnormality associated with AML. This mutation results in loss of normal function of FLT3 that have an impact on the abnormality of the PI3K/AKT pathway, which plays a very important role in the mechanism of cell proliferation and apoptosis. In AML, constitutive activation of AKT phosphorylated FOXO3a leading to cell proliferation and inhibit apoptosis. This research will develop a mathematical model that describes the dynamics of proteins in the PI3K/AKT/FOXO3a pathways. Further analysis was carried out in the case of absence of protein dephosphorylation and AKT degradation, including the stability of equilibrium point, parameter sensitivity, and bifurcation analysis. The bifurcation analysis will be carried out using the application of the Center Manifold Theorem. From the analysis we find out that the most influential parameter for the development of AML is the rate of FOXO3a production. These results indicate that FOXO3a can be the target protein in AML treatment with target therapy combined with target therapy in FLT3. The results of this study are expected to provide recommendations in the medical field, especially the use of a small molecule inhibitor for targeted therapy in the AML treatment management strategies, as one of the mathematical contributions to the development of science.

Key word : mathematical modeling, *Acute Myeloid Leukemia*, PI3K/AKT.