

Penemuan kandidat obat terbaru berbasis asam herbarat sebagai inhibitor potensial untuk jalur pensinyalan hedgehog dalam terapi kanker serviks = Discovery of novel drug candidate based on herbaric acid derivatives as potential inhibitors of the hedgehog signaling pathway in cervical cancer therapeutics

Nasution, Mochammad Arfin Fardiansyah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20402229&lokasi=lokal>

Abstrak

Kanker serviks menduduki peringkat kedua sebagai kanker yang paling mematikan pada wanita di seluruh dunia dan menjadi kanker yang paling mematikan pada wanita di negara berkembang. Namun saat ini masih belum terdapat metode pengobatan yang efektif untuk kanker serviks. Oleh karena itu penting dilakukan pencarian obat yang lebih baik dalam mengobati kanker serviks.

Kanker serviks disebabkan oleh infeksi human papillomavirus (HPV). Virus ini memiliki kemampuan untuk mengaktifkan jalur pensinyalan Hedgehog (Hh). Jalur ini berperan penting dalam mengatur proliferasi, ketahanan dan migrasi sel kanker serviks. Dalam penelitian ini, senyawa terbaru dari turunan asam herbarat akan dirancang sebagai kandidat inhibitor untuk protein Sonic Hedgehog (Shh). Seluruh inhibitor yang berpotensi akan dianalisa dan dibandingkan dengan inhibitor yang telah ada, seperti robotnikinin, melalui pendekatan penambatan dan dinamika molekul. Analisis QSAR (Quantitative structure-activity relationship) dan farmakologikal, analisis kemudahan sintesis dan sifat-sifat ADMET nya.

Penambatan molekul dari 6310 ligan dilakukan dengan menggunakan metode LibDock pada software Accelrys Discovery Studio 2.5, dan tahap produksi 5 ns simulasi dinamika molekul dilakukan dengan menggunakan forcefield GROMOS96 43a1 pada software GROMACS 4.6.5. Setelah dilakukan analisis interaksi kompleks dan simulasi dinamika molekul, diketahui bahwa ligan Sd32 merupakan ligan terbaik untuk menghambat protein Sonic Hedgehog.

Cervical cancer ranks second as the most common deadly cancer in women worldwide and ranks first in developing countries. However there is no effective treatment yet for this disease. Therefore it is necessary to find a better drug for the cervical cancer treatment.

Cervical cancer caused by human papillomavirus (HPV) infection. This virus has an ability to activate the Hedgehog (Hh) signaling pathway and regulate cervical cancer cells proliferation, survival and migration. In this study, a novel series of herbaric acid derivatives were designed as the potential inhibitor candidates of the sonic hedgehog (Shh) signaling pathway. All of the potential inhibitors are going to be analyzed and compared with Shh available inhibitors, such as robotnikinin, through molecular docking and dynamics. QSAR (quantitative structure-activity relationship) and pharmacological analysis, synthetic accessibility analysis, and ADMET properties were also analyzed.

Molecular docking of these 6310 ligands was done through Accelrys Discovery Studio (DS) software by using LibDock method, and 5 ns production molecular dynamics simulation was completed with

GROMOS96 43a1 forcefield using GROMACS 4.6.5 software. After the analysis of complex interaction and molecular dynamics simulation, it turns out that Sd32 ligand was the best ligand for inhibits sonic hedgehog protein.</i>