

Studi In Silico Penemuan Inhibitor VEGFR2 Sebagai Antiangiogenik Pada Terapi Kanker Kolorektal = In Silico Study of Novel VEGFR2 Inhibitor As Antiangiogenic In Colorectal Cancer Therapy

Wisi Wilanda Syamsi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20510653&lokasi=lokal>

Abstrak

Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian tertinggi kedua akibat kanker setelah kanker paru-paru. Pada tahun 2018 terdapat 1,8 juta kasus baru kanker kolorektal dan 892.000 mortalitas secara global. Sebagian besar kasus kanker kolorektal baru terdeteksi pada stadium lanjut. Hal ini dikarenakan mayoritas pasien tidak merasakan gejala yang serius pada fase awal (asimtomatik). Dari total kasus, sekitar 25% pasien kanker kolorektal diketahui telah mengalami metastasis pada diagnosis awal dan 60% lainnya setelah menjalani terapi, sehingga memerlukan pengobatan yang lebih serius dan spesifik. Salah satu jalur metastasis kanker kolorektal adalah melalui aliran darah. Proses pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis dipicu oleh *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Interaksi antara VEGF-A dengan protein reseptor VEGFR-2 kinase menginisiasi proses angiogenesis yang dapat mempercepat penyebaran sel kanker. Beberapa senyawa telah berhasil dikembangkan untuk menghambat protein VEGFR-2 kinase, namun sebagian besar bersifat multi target dan menghasilkan berbagai efek samping. Pada penelitian ini, dilakukan studi *in silico* untuk menemukan inhibitor VEGFR-2 kinase terbaru dengan selektivitas dan afinitas yang tinggi melalui perancangan obat berbasis fragmen. Simulasi penambatan molekul dilakukan berdasarkan struktur 3D VEGFR-2 kinase yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB ID: 1Y6A). Fitur farmakofor dirancang berdasarkan ligan standar Pazopanib dan 2-anilino-5-aryl-oxazole yang diambil dari basis data ChemSpider. Sebanyak 22.727 senyawa diambil dari pangkalan data PubChem dan dipilih 4 fragmen yang paling potensial untuk dilakukan penumbuhan fragmen. Selanjutnya, dari hasil penumbuhan fragmen dan simulasi penambatan molekul diperoleh 10 senyawa baru yang dinilai paling berpotensi menghambat protein VEGFR-2 kinase. Uji farmakologi dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisikokimia dan toksisitas dari senyawa baru dengan menggunakan perangkat OSIRIS Data Warrior, SwissADME, pkCSM dan Toxtree. Berdasarkan interaksi molekular dan uji farmakologi diperoleh dua senyawa baru sebagai kandidat inhibitor VEGFR-2 kinase terbaik yaitu ligan 1070 dan ligan 1143.

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer death after lung cancer. As of 2018, there are an estimated 1,8 new diagnoses and 892.000 mortalities worldwide. Most of colorectal cancer cases were identified at an advance stage. Approximately 25% of patients with colorectal cancer have developed metastases in early diagnoses and another 60% after undergoing therapy that requires more serious and specific treatment. Metastasis was caused by angiogenesis which mediated by Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Interaction between VEGF-A and receptor protein VEGFR-2 initiated the formation of new blood vessels that can accelerate the spread of cancer cells. Several compounds have been successfully developed to inhibit VEGFR-2 kinase, however most of them are multi target and result many side effects. In this research, in silico study was conducted to discover novel VEGFR-2 kinase inhibitor with high selectivity and affinity through fragment-based drug design. Molecular docking simulation was conducted based on 3D structure of VEGFR-2 kinase obtained from Protein Data Bank (PDB ID: 1Y6A). The standard ligands used in this research are pazopanib and 2-anilino-5-aryl-oxazole that

acquired from ChemSpider databases. About 22.727 compounds were taken from PubChem database and 4 potential fragments were selected for fragment growing. From the result of fragment growing and molecular docking simulation, 10 new compounds that potential to inhibit VEGFR-2 kinase were obtained. Then pharmacological and toxicity tests are performed using OSIRIS Data Warrior, SwissADME, pkCSM and Toxtree. According to the molecular interaction and pharmacological tests, two new compounds are selected as the best candidate of VEGFR-2 kinase inhibitor that is ligand 1070 and ligand 1143.