

# Pengembangan dan Profil Farmakokinetik Senyawa Turunan Pirazolo-(3,4-D)-Pirimidin Sebagai Inhibitor Mer Secara Insilico

Nursalam Hamzah<sup>1</sup>, Nurmaya Efendi<sup>2</sup>, Muh. Hidayat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar

## ABSTRACT

The Mer receptor is an important target for development of molecular probes in oncology because just expressed by T-cell Acute Leukemia Lymphoblastic and not expressed by T-cell normal and a ATP kinase competitive inhibitor. The purpose of this research is development derivate Pyrazolo-[3,4-D]-pyrimidin then choose candidate active and selective chemicals for Mer receptor to be a treatment for acute leukemia lymphoblastic by insilico. Procedures are began with modeling and geometry optimization of molecular structure which made by HyperChem 8.0. Geometry optimization was performed by *Ab initio* method. QSAR descriptors were calculated by MOE 2009. The next step is determine pharmacokinetic profile with AdmetSAR and DemPred. Based on pharmacokinetic predictions overall koefisian compounds have the same choice 1.0000 on human intestinal absorption can be absorbed properly. the most well permeabilitas Caco2 cells are compounds 008 and 115. Compounds 008 and 115 also has the lowest coefficient on the penetration of blood brain barrier. Compounds 008 and 115 have the smallest volume of distribution is 2.400352 L / kg means that the volume of the compounds 008 and 115. Compounds with the best clearance of compounds 001 and 111 with a clearan of 2.058811 ml / min / kg.

**Keywords** : pharmacokinetic, Profile Pirazolo- (3,4-D) –Pirimidin, Inhibitors Me

## PENDAHULUAN

Leukemia adalah kanker yang disebabkan pertumbuhan tidak normal pada sel darah putih (leukosit), dimana sel darah putih muda tidak menjadi matang seperti seharusnya melainkan menjadi sel yang dikenal sebagai sel leukemia (Rahmawati, 2013: 1).

Dibandingkan dengan penyakit kanker lain seperti kanker paru dan kanker payudara, leukemia (kanker darah) termasuk kanker yang jarang terjadi.

Meskipun demikian, leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak ditemukan pada anak dibawah umur 15 tahun. Pada anak-anak, leukemia yang terjadi pada umumnya adalah leukemia akut yaitu Leukemia Limfositik Akut (LLA) dan Leukemia Mielositik Akut (LMA) dimana Leukemia Limfositik Akut (LLA) pada anak 5 kali lebih sering terjadi dibandingkan dengan Leukemia Mielositik Akut (LMA) (Chandrayani, 2009:1).

Reseptor tyrosine kinase (RTK) adalah protein transmembrane yang mentransduksi signal dari lingkungan ekstraseluler ke sitoplasma dan nukleus. Pada mekanisme ini, RTK mengatur proses seluler yang normal, termasuk kelangsungan hidup, pertumbuhan, diferensiasi, adhesi, dan motilitas sel. Ekspresi abnormal atau aktifitas dari RTK dapat membuat perubahan pada seluler dan modeling hewan. Selanjutnya, peningkatan ekspresi RTK atau aktivasi telah secara langsung terlibat pada pathogenesis dari banyak sekali kanker pada manusia yang menuntun pada ketertarikan kuat di pengembangan dan pengujian dari penghambat tirosin kinase sebagai terapi kanker (Rachel et al,2008:1)

Mer reseptor tyrosine kinase (MerTK) merupakan bagian dari keluarga TAM(Tyro3/Axl/Mer) reseptor tirosin kinase, pada awalnya di kloning dari komplemen Blymphoblastoid pada DNA. Pada hematopoiesis normal, MerTK penting pada makrofag dan respon inflamasi sel dendrit dan MerTK mempromot fagositosis dari sel-sel apoptosis. Peran fisiologis yang lain MerTK pada sel-sel hematopoietic, termasuk pembunuhan diferensiasi sel secara alami dan agregasi keping darah.

Studi sebelumnya telah ditunjukkan peran reseptor tyrosine kinase (RTK) pada ALL. Mer secara

ektopikal diekspresikan pada 50% dari sampel pediatric T-cell ALL pediatric sebaik pada sampel pre-B ALL. Hal tersebut menjadikan Mer sebagai kandidat yang sangat baik untuk target selektif oleh molekul-molekul kecil (Liu Jing et al, 2012:129).

Sementara itu, jumlah obat yang dipasarkan yang ditarik kembali semakin meningkat, utamanya karena masalah ADME/T yang tidak dapat dideteksi sebelumnya. Saat ini, banyak solusi yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan masalah ini sebelum senyawa contoh obat mencapai tingkatan klinik. Diantaranya peranan awal ADME/T dengan in silico yang telah luas diapresiasi. Biotransformasi metabolik dari senyawa kimia baru karena sangat mempengaruhi bioavailabilitas, aktivitas, dan profil toksisitas (Zheng Mingyue et al, 2013: 554).

Penemuan dan pengembangan obat baru membutuhkan waktu lama dan menuntut proses laboratorium. Studi pertama yang secara umum merupakan waktu untuk menemukan, mengembangkan, dan mengakui sebuah obat baru di U.S telam meningkat tajam dari 8.1 tahun pada 1960 menjadi 14.2 tahun pada 1990. Waktu yang sebenarnya dibutuhkan lebih lama sebagai kalkulasi dengan mempertimbangkan mulai dari sintesis kimia, waktu untuk identifikasi target obat dan proses seleksi yang secara umum

memakan waktu dua tahun atau lebih. (Wan, Jiangling. 2004 : 73)

Pada Beberapa dekade belakangan ini, penelitian pada desain dan penemuan obat termasuk di Cina telah mengalami perkembangan yang cepat dalam mengembangkan obat baru dengan berbagai macam metodologi. Penggunaan dari metode komputasi ini of these methods menjangkau wilayah yang luas, dari identifikasi target hingga penemuan senyawa dan optimasi pengembangan (Zheng, Mingyue. 2013 : 549).

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat**

Perangkat keras yang digunakan yaitu Prosesor tipe intel Core i5 3210M 2,50 GHz, HD 7670M , dan hard disk 500 GB. Perangkat lunak yang digunakan yaitu Hyperchem, Molecular Operating Environment (MOE) , situs AdmetSar dan DemPred.

### **Pemodelan dan Pengembangan Struktur Senyawa**

Pemodelan dan pengembangan struktur senyawa turunan Pirazolo-[3,4-d]- pirimidin dibuat dengan menggunakan perangkat lunak Hyperchem. Pembuatan model senyawa terdiri atas pemilihan atom, jenis ikatan, dan muatan total dari senyawa uji. Struktur tiga dimensi (3D) setiap senyawa disimpan dalam format ekstensi \*.hin.

### **Optimasi Geometri**

Struktur senyawa dioptimasi dengan perangkat lunak Hyperchem menggunakan metode Ab initio. Optimasi struktur geometri bertujuan untuk memperoleh konformasi struktur yang lebih stabil. Urutan perintah pada program Hyperchem yaitu Hyperchem>> setup >> Ab initio, selanjutnya diatur basis set menjadi minimal.

Selanjutnya Hyperchem >> Compute >> Geometry Optimization untuk memulai perhitungan optimasi geometri dengan parameter default.

### **Kalkulasi deskriptor**

Perhitungan dimulai dengan pembuatan database senyawa turunan Pirazolo-[3,4-d]-pirimidin dengan memasukkan struktur senyawa yang telah dioptimasi ke file database.

Urutan perintah untuk kalkulasi deskriptor adalah Database Viewer >> Compute >> Descriptors >> Calculate, kemudian dipilih

deskriptor yang akan dihitung, kemudian tekan OK.

### **Prediksi Farmakokinetik**

Prediksi dilakukan dengan admetSAR yaitu system berbasis internet yang dapat melakukan prediksi pada beberapa criteria farmakokinetik suatu senyawa. Dilakukan dengan memasukkan SMILES senyawa pada kolom, jika tidak terdapat SMILES, maka Dapat digambar dan diprediksi SMILESnya.

Setelah SMILES didinput kemudian klik predict. Prediksi kriteria dilakukan juga dengan DemPred, yaitu system berbasis internet yang dapat melakukan prediksi pada klirens dan volume distribusi dari senyawa.

Dilakukan dengan cara menginput file struktur senyawa dengan format \*.sdf atau \*.df. Lalu klik predict.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pengembangan Senyawa

Berdasarkan hasil pengembangan senyawa didapatkan 115 senyawa yang kemudian disaring berdasarkan seliktifitas dan aturan Lipinski. hingga didapatkan 11 senyawa yang aktif dan selektif.

### Prediksi Toksisitas

Berdasarkan prediksi farmakokinetik secara keseluruhan senyawa pilihan memiliki koefisien sama 1.0000 pada Penyerapan usus manusia dapat diserap dengan baik. Sedangkan senyawa dengan permeabilitas sel Caco2 paling baik yaitu senyawa 008 dan senawa 115. Sel Caco-2 merupakan turunan dari kolon adenocarcinoma pada manusia yang memiliki jalur transportasi pada obat menembus epithelium.

Senyawa 008 dan 115 juga memiliki koefisien terendah pada penetrasinya pada barrier darah pada otak, karena diharapkan tidak dapat melewati barrier tersebut agar tidak menyebabkan efek samping. Blood-Brain Barrier (BBB) penetration atau

Barrier darah otak merupakan representasi dari perbandingan konsentrasi obat pada otak dan darah, dimana konsentrasi pada otak dan darah merupakan keadaan tetap pada konsentrasi dari konsentrasi senyawa pada otak dan perifer darah. Memprediksikan penetrasi pada BBB bermaksud memprediksikan kandungan senyawa yang menyebrangi barrier darah otak.

Volume distribusi merupakan jumlah volume dari distribusi yang secara farmakologi digunakan untuk mengetahui jumlah distribusi obat dalam plasma dan akan diam dalam tubuh setelah penggunaan oral atau parenteral. Hal tersebut mendefenisikan volume jumlah obat yang dibutuhkan untuk terdistribusi dan menghasilkan pratinjau konsentrasi obat dalam darah. Senyawa 008 dan 115 memiliki volume distribusi terkecil yaitu 2.400352 L/kg artinya pada volume tersebut senyawa 008 dan 115 telah erdistribusi pada tubuh, Klirens merupakan rasio dimana substansi senyawa obat dikeluarkan atau dibersihkan dari tubuh melalui urin dan atau pada dialysis ginjal. Senyawa dengan klirens paling baik yaitu senyawa 001 dan 111 dengan klirens 2.058811 ml/min/kg.

## KESIMPULAN

Semua senyawa memiliki koefisien HIA 1,0000. Senyawa yang memiliki koefisien Caco2 tertinggi yaitu senyawa 008. Senyawa yang memiliki

koefisien BBB penetrasi paling baik yaitu senyawa 009 dan 010. Senyawa yang memiliki koefisien BBB penetrasi paling baik yaitu senyawa 009 dan 010. Senyawa yang memiliki klirens paling baik yaitu 001 dan 111 sebesar 2.058811 ml/min/kg

## KEPUSTAKAAN

Chandrayani, Gambaran Epidemiologi Leukimia Anak Yang Dirawat Di Rksd Dari Tahun 2004-2008, Jakarta : FKMUI, 2009.

Liu, J., Yang, C., Simpson, C., DeRyckere, D., Van Deusen, A., Miley, M., J., Kireev, D., Norris-Drouin, J., Sather, S., Hunter, D., Korboukh, V.K., Patel, H.S., Janzen, W.P., Machius, M., Johnson, G.L., Earp, H.S., Graham, D.K., Frye, S.V., Wang, X., 2012, Discovery of Small Molecule Mer Kinase Inhibitors for the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, *Med. Chem. Lett.*, 3(2), 129- 134

Nursalam, Studi Hubungan Kuantitati Strukturaktivitas, Fitur Farmakofor Dan Docking Molekuler Senyawa Turunan Pirazolo-[3,4-D]-Pirimidin Sebagai Inhibitor Mer Tirosin Kinase, Institut Teknologi Bandung, Bandung, 2013.

Rahmawati Dede Riska, Penyesuaian Diri Anak Penderita Leukimia Terhadap Hospitalisasi, Universitas

Pendidikan Indonesia, Jakarta, 2013.

Rachel M. A. Linger, Amy K. Keating, H. Shelton Earp, dan Douglas K. Graham, TAM Receptor Tyrosine Kinases: Biologic Functions, Signaling, and Potential Therapeutic Targeting in Human Cancer, 100, Department of Pediatrics, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Aurora, CO, 2008.