



Potensi Aktivitas Buah Sawit (*Elaeis guineensis*) Terhadap Kanker Tulang Dengan Metode Docking melalui ikatan dengan MCF1R

Samsul Hadi^{1*}, Nanda Hesti Rahmawati², Erika Indriani³

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, 70714
e-mail: [1samsul.hadi@ulm.ac.id](mailto:samsul.hadi@ulm.ac.id), [2nandahesti00504@gmail.com](mailto:nandahesti00504@gmail.com),
[3erikaindriani2408@gmail.com](mailto:erikaindriani2408@gmail.com)
(e-mail: samsul.hadi@ulm.ac.id)

Abstrak

Osteosarkoma adalah kanker tulang agresif dengan tingkat mortalitas tinggi, yang sering menyerang anak-anak dan remaja. Meskipun terapi konvensional telah tersedia, efektivitasnya masih rendah dan memiliki efek samping signifikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari buah sawit (*Elaeis guineensis*) terhadap osteosarkoma melalui metode docking molekuler. Metodologi penelitian ini menggunakan Macrophage Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (MCF1R) sebagai target docking dan dipreparasi menggunakan perangkat lunak YASARA, sementara interaksi ligan diuji dengan PLANTS dan divisualisasikan menggunakan PyMOL serta Discovery Studio. Hasil docking menunjukkan bahwa alpha-Tocopherol dan alpha-Tocotrienol memiliki skor afinitas tinggi, masing-masing sebesar -97,0793 dan -98,8046, serta membentuk interaksi kuat dengan residu penting pada MCF1R. Senyawa ini berpotensi menghambat aktivitas MCF1R yang berperan dalam perkembangan osteosarkoma melalui mekanisme interaksi hidrogen dan hidrofobik. Kesimpulan penelitian ini adalah buah sawit berpotensi dikembangkan sebagai agen terapi alternatif osteosarkoma.

Kata kunci: osteosarcoma, docking, *Elaeis guineensis*

Abstract

Osteosarcoma is an aggressive bone cancer with high mortality rate, which often affects children and adolescents. Although conventional therapy is available, its effectiveness is still low and has significant side effects. This study aims to evaluate the potential of bioactive compounds from oil palm fruit (*Elaeis guineensis*) against osteosarcoma through molecular docking method. The methodology of this study used Macrophage Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (MCF1R) as a docking target and was prepared using YASARA software, while ligand interactions were tested with PLANTS and visualized using PyMOL and Discovery Studio. The docking results showed that alpha-Tocopherol and alpha-Tocotrienol had high affinity scores, respectively -97.0793 and -98.8046, and formed strong interactions with important residues in MCF1R. This compound has the potential to inhibit MCF1R activity which plays a role in the development of osteosarcoma through hydrogen and hydrophobic interaction mechanisms. The conclusion of this study is that oil palm fruit has the potential to be developed as an alternative therapeutic agent for osteosarcoma.

Keywords: osteosarcoma, docking, *Elaeis guineensis*

1. Pendahuluan

Kanker tulang, khususnya osteosarkoma, merupakan salah satu jenis kanker yang agresif dan memiliki tingkat mortalitas yang tinggi [1]. Osteosarkoma sering menyerang anak-anak dan remaja, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan Perempuan [2]. Penyakit ini ditandai dengan proliferasi sel osteoblastik yang tidak terkontrol, mengakibatkan kerusakan struktur tulang dan metastasis ke organ lain, terutama paru-paru [3]. Meskipun terapi konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi telah dikembangkan, tingkat keberhasilan pengobatan masih tergolong rendah dan sering menyebabkan efek samping yang signifikan [4]. Oleh karena itu, pencarian alternatif terapi yang lebih efektif dan memiliki efek samping minimal menjadi tantangan dalam bidang farmasi dan onkologi, hal ini merupakan pentingnya penelitian ini dilakukan [5].

Berbagai penelitian telah mengungkap bahwa terapi berbasis biomolekul alami memiliki potensi dalam pengobatan kanker [6]. Salah satu strategi yang tengah dikembangkan adalah eksplorasi senyawa bioaktif dari tanaman sebagai agen terapi kanker. *Elaeis guineensis*, atau yang lebih dikenal sebagai kelapa sawit, telah lama digunakan dalam berbagai aplikasi farmasi dan pangan [7]. Kandungan fitokimia dalam buah sawit, seperti tokotrienol, karotenoid, dan fenolik, menunjukkan aktivitas antioksidan dan antikanker dalam berbagai studi *in vitro* dan *in vivo* [8]. Namun, hingga saat ini, belum banyak penelitian yang secara spesifik mengevaluasi interaksi molekuler antara senyawa bioaktif dalam buah sawit dengan target protein yang berperan dalam patogenesis osteosarkoma, salah satunya adalah MCF1R. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan penelitian yang perlu diatasi guna mengoptimalkan pemanfaatan buah sawit dalam bidang terapi kanker.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi aktivitas senyawa bioaktif dalam buah sawit terhadap kanker tulang dengan metode docking molekuler. Docking molekuler memungkinkan pemodelan interaksi antara ligan (senyawa bioaktif) dengan reseptor target, dalam hal ini MCF1R, yang berperan dalam proliferasi dan perkembangan osteosarkoma. Melalui pendekatan ini, dapat diperoleh informasi mengenai afinitas ikatan dan mekanisme potensial yang mendukung aktivitas antikanker dari senyawa dalam buah sawit.

2. Metode Penelitian

Preparasi docking

Preparasi docking molekuler terhadap Macrophage Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (MCF1R) dilakukan menggunakan perangkat lunak YASARA. Langkah pertama dalam persiapan docking adalah mendapatkan struktur kristalografi MCF1R dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 6t2w. Struktur ini kemudian dilakukan proses pembersihan, termasuk penghapusan molekul air, ion, serta ligan endogen yang tidak diperlukan. Setelah itu, dilakukan optimasi energi dan pemrosesan lebih lanjut untuk menyiapkan reseptor dalam format yang sesuai untuk docking molekuler [9].

Persiapan ligan uji dilakukan menggunakan perangkat lunak ChemAxon. Senyawa aktif yang berasal dari *Elaeis guineensis* diekstraksi dari basis data molekuler dan dikonversi ke dalam format yang sesuai. Struktur ligan kemudian dioptimalkan menggunakan metode minimisasi energi, serta dilakukan analisis konformasi guna memperoleh bentuk yang paling stabil untuk proses docking [10].

Proses docking

Proses docking dilakukan menggunakan perangkat lunak PLANTS. Parameter docking ditetapkan berdasarkan afinitas ikatan dan posisi terbaik dari ligan dalam situs aktif MCF1R. Simulasi docking dilakukan dengan pendekatan rigid docking, memungkinkan fleksibilitas ligan pada residu aktif pada reseptor [11].

Visualisasi hasil docking dilakukan dengan perangkat lunak PyMOL dan Discovery Studio. Proses ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi molekuler yang terjadi antara senyawa Piper retrofractum dengan MCF1R, termasuk jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Representasi dua dimensi dari kompleks yang terbentuk dianalisis guna memahami residu yang berinteraksi [12].

Analisis data dan evaluasi penelitian

Analisis data dilakukan dengan mengevaluasi skor afinitas docking, posisi ikatan, serta interaksi molekuler yang terbentuk. Skor docking dibandingkan dengan ligan kontrol untuk menilai efektivitas senyawa yang diuji. Data ini dianalisis lebih lanjut untuk menentukan potensi senyawa dalam menghambat aktivitas MCF1R sebagai target terapi osteosarkoma [13].

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian terhadap osteosarcoma menggunakan senyawa yang berasal dari minyak sawit melalui metode komputasi docking. Osteosarkoma (OS) adalah kanker tulang primer yang paling umum, terutama menyerang anak-anak dan remaja [14]. Penyakit ini sangat agresif dan memiliki tingkat metastasis yang tinggi, terutama ke paru-paru. Macrophage Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (MCF1R) atau CSF1R memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi osteosarkoma melalui berbagai mekanisme, termasuk interaksi dengan mikroenvironment tumor dan regulasi sistem imun [15]. MCF1R berperan dalam rekrutmen dan diferensiasi makrofag dalam mikroenvironment tumor, khususnya makrofag tumor-asosiasi (TAMs) yang memiliki fenotip M2 [16]. TAMs M2 bersifat immunosupresif dan mendukung pertumbuhan tumor dengan menghambat respon imun antitumor serta mempercepat angiogenesis, yang meningkatkan suplai darah ke tumor [17]. Selain itu, aktivasi MCF1R oleh ligannya, seperti CSF1 dan IL-34, dapat memicu jalur pensinyalan PI3K-Akt dan MAPK/ERK yang mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel osteosarcoma [18]. Jalur JAK-STAT yang diaktifkan oleh MCF1R juga berkontribusi pada resistensi apoptosis dan peningkatan agresivitas tumor [19].

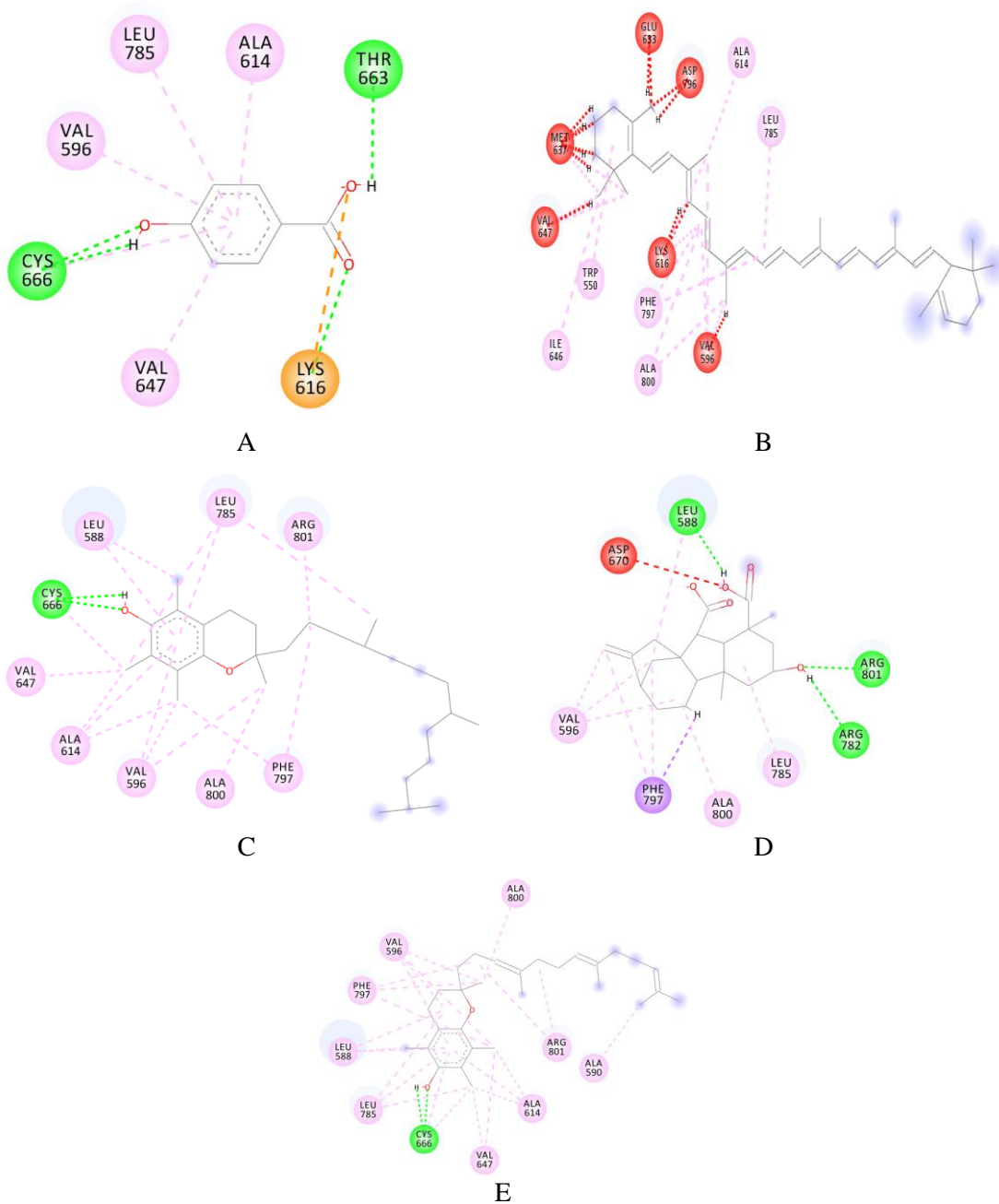
Eksresi MCF1R yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan potensi metastasis osteosarkoma, terutama ke paru-paru, melalui mekanisme remodelasi matriks ekstraseluler yang difasilitasi oleh matrix metalloproteinases (MMPs) [20]. Oleh karena itu, MCF1R menjadi target potensial dalam terapi osteosarcoma [21]. Inhibitor MCF1R seperti pexidartinib (PLX3397) sedang diteliti sebagai agen terapi yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran osteosarcoma [22]. Strategi lain mencakup kombinasi inhibitor MCF1R dengan kemoterapi konvensional atau imunoterapi untuk menekan efek immunosupresif TAMs dan meningkatkan respon imun terhadap osteosarcoma [23]. Dengan memahami peran MCF1R dalam osteosarkoma, pengembangan terapi yang lebih efektif dapat membantu meningkatkan prognosis pasien yang menderita kanker tulang ini. Sehingga MCF1R menjadi target penting dalam penelitian ini.

Tabel 1. Docking score dan residu yang berinteraksi

Senyawa	Docking score	Asam amino yang berinteraksi
native	-103.618	LYS616; CYS666; ALA800; GLU664; ALA614; LEU588; LEU785; PHE797; VAL596; VAL647
4-hydroxybenzoic acid	-59.6377	LYS616; THR663; CYS666; VAL596; ALA614; VAL647; LEU785
alpha-Carotene	-51.7712	ALA614; ALA800; ILE646; LEU785; LYS616; MET637; PHE797; TRP550; VAL596; VAL647
alpha-Tocopherol	-97.0793	CYS666; ALA614; ALA800; ARG801; LEU588; LEU785; PHE797; VAL596; VAL647
Gibberellin A110	-74.0487	ARG801; ARG782; LEU588; ALA800; LEU785; PHE797; VAL596
alpha-Tocotrienol	-98.8046	CYS666; ALA590; ALA614; ALA800; ARG801; LEU588; LEU785; PHE797; VAL596; VAL647

Berdasarkan tabel 1. hasil dari redocking ligand native mempunyai nilai score -103.618. Interaksi ini terjadi ligand dengan LYS616; CYS666; ALA800; dan GLU664 dengan membentuk ikatan hidrogen. 4-hydroxybenzoic acid mendapatkan score docking -59.6377 dengan membentuk ikatan hidrogen dengan LYS616; THR663; CYS666. alpha-Carotene mendapatkan

skore -51.7712 tanpa adanya ikatan hidrogen. alpha-Tocopherol mendapatkan skore -97.0793 dan alpha-Tocotrienol mendapatkan skore -98.8046 dengan membentuk ikatan hidrogen dengan CYS666. Gibberellin A110 membentuk ikatan hidrogen dengan ARG801; ARG782; LEU588 dan mendapatkan skor -97.0793. Gibberellin A110 memperoleh score docking dengan membentuk ikatan hidrogen dengan ARG801; ARG782; LEU588. 4-hydroxybenzoic acid ketika dibandingkan dengan ligand native mempunyai kesamaan residu yaitu LYS616; CYS666, VAL596; ALA614; LEU785 seperti terlihat pada Gambar 1. alpha-Carotene memiliki kesamaan residu yaitu ALA614; ALA800; LEU785; LYS616; PHE797; VAL596; VAL647. alpha-Tocopherol residu yang sama adalah CYS666; ALA614; ALA800; LEU588; LEU785; PHE797; VAL596; VAL647. Gibberellin A110 memiliki kesamaan berupa LEU588; ALA800; LEU785; PHE797; VAL596. alpha-Tocotrienol yang sama adalah CYS666; ALA614; ALA800; LEU588; LEU785; PHE797; VAL596; VAL647.



Gambar 1. Interaksi dua dimensi antara ligand uji dengan reseptor.

4. Kesimpulan

Berdasarkan evaluasi potensi aktivitas senyawa bioaktif dalam buah sawit terhadap kanker tulang dengan metode docking molekuler, diperoleh senyawa yang berpotensi dalam penanganan osteosarkoma, senyawa ini adalah alpha-Tocopherol dan alpha-Tocotrienol.

Daftar Pustaka

- [1] X. Zhou, J. Wu, C. Duan, and Y. Liu, "Retrospective Analysis of Adoptive TIL Therapy plus Anti-PD1 Therapy in Patients with Chemotherapy-Resistant Metastatic Osteosarcoma.," *J. Immunol. Res.*, vol. 2020, p. 7890985, 2020, doi: 10.1155/2020/7890985.
- [2] J. Shi, M. Li, and R. Yang, "Tumor-infiltrating lymphocytes as a feasible adjuvant immunotherapy for osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy.," *Immunotherapy*, vol. 12, no. 9, pp. 641–652, Jun. 2020, doi: 10.2217/imt-2020-0107.
- [3] S. P. D'Angelo *et al.*, "Pilot study of bempedalesleukin in combination with nivolumab in patients with metastatic sarcoma.," *Nat. Commun.*, vol. 13, no. 1, p. 3477, Jun. 2022, doi: 10.1038/s41467-022-30874-8.
- [4] A. Le Cesne *et al.*, "Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study.," *Eur. J. Cancer*, vol. 119, pp. 151–157, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.018.
- [5] H. A. Tawbi *et al.*, "Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial.," *Lancet. Oncol.*, vol. 18, no. 11, pp. 1493–1501, Nov. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1.
- [6] W.-K. Tow, A. P.-T. Goh, U. Sundralingam, U. D. Palanisamy, and Y. Sivasothy, "Flavonoid Composition and Pharmacological Properties of *Elaeis guineensis* Jacq. Leaf Extracts: A Systematic Review.," *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 14, no. 10, Sep. 2021, doi: 10.3390/ph14100961.
- [7] S. Abdullah, K. Chong, and S. Ng, "Phytochemical Constituents From Leaves of *Elaeis Guineensis* and Their Antioxidants and Antimicrobial Activities," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 5, pp. 137–140, Dec. 2013.
- [8] R. Varatharajan, M. Z. A. Sattar, I. Chung, M. A. Abdulla, N. M. Kassim, and N. A. Abdullah, "Antioxidant and pro-oxidant effects of oil palm (*Elaeis guineensis*) leaves extract in experimental diabetic nephropathy: a duration-dependent outcome," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 13, no. 1, p. 242, 2013, doi: 10.1186/1472-6882-13-242.
- [9] I. S. Ermiş, E. Deveci, and F. Aşır, "NF-κB expression in endometriosis induced rat uterine tissue," *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 13, pp. 33–36, Apr. 2023, doi: 10.22270/jddt.v13i4.6011.
- [10] P. Rinthong, P. Pulbutr, and C. Mudjupa, "Molecular docking studies of Triphala with catalytic portion of HMG-CoA reductase enzyme," *J. Herbmed Pharmacol.*, vol. 12, pp. 262–270, Mar. 2023, doi: 10.34172/jhp.2023.28.
- [11] S. Nur, M. Hanafi, H. Setiawan, N. Nursamsiar, and B. Elya, "Molecular Docking Simulation of Reported Phytochemical Compounds from *Curculigo latifolia* Extract on Target Proteins Related to Skin Antiaging," *Trop. J. Nat. Prod. Res.*, vol. 7, no. 11, pp. 5067–5080, Dec. 2023.
- [12] K. Das *et al.*, "In silico studies and evaluation of in vitro antidiabetic activity of berberine from ethanol seed extract of *Cosciniium fenestratum* (Gaertn.) Colebr.," *J. King Saud Univ. - Sci.*, vol. 35, p. 102666, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.jksus.2023.102666.
- [13] C. Jenkinson, A. Podgorny, C. Zhong, and B. Oakley, "Computer-Aided, Resistance Gene-Guided Genome Mining for Proteasome and HMG-CoA Reductase Inhibitors," *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 50, Dec. 2023, doi: 10.1093/jimb/kuad045.

- [14] P. Pilavaki, M. Panagi, S. Arifi, R. L. Jones, T. Stylianopoulos, and A. Constantinidou, "Exploring the landscape of immunotherapy approaches in sarcomas.," *Front. Oncol.*, vol. 12, p. 1069963, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.1069963.
- [15] O. Clemente *et al.*, "Is immunotherapy in the future of therapeutic management of sarcomas?," *J. Transl. Med.*, vol. 19, no. 1, p. 173, Apr. 2021, doi: 10.1186/s12967-021-02829-y.
- [16] C. Chen, L. Xie, T. Ren, Y. Huang, J. Xu, and W. Guo, "Immunotherapy for osteosarcoma: Fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs.," *Cancer Lett.*, vol. 500, pp. 1–10, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.canlet.2020.12.024.
- [17] M. F. Wedekind, L. M. Wagner, and T. P. Cripe, "Immunotherapy for osteosarcoma: Where do we go from here?," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 65, no. 9, p. e27227, Sep. 2018, doi: 10.1002/pbc.27227.
- [18] R. J. Motzer *et al.*, "Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 14, pp. 1277–1290, Apr. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
- [19] T. S. K. Mok *et al.*, "Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.," *Lancet (London, England)*, vol. 393, no. 10183, pp. 1819–1830, May 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [20] F. S. Hodi *et al.*, "Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial.," *Lancet. Oncol.*, vol. 19, no. 11, pp. 1480–1492, Nov. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [21] E. Palmerini *et al.*, "Is there a role for chemotherapy after local relapse in high-grade osteosarcoma?," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 66, no. 8, p. e27792, Aug. 2019, doi: 10.1002/pbc.27792.
- [22] S. S. Bielack *et al.*, "Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Respon.," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 20, pp. 2279–2287, Jul. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.60.0734.
- [23] A. Luetke, P. A. Meyers, I. Lewis, and H. Juergens, "Osteosarcoma treatment - where do we stand? A state of the art review.," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 40, no. 4, pp. 523–532, May 2014, doi: 10.1016/j.ctrv.2013.11.006.