Majalah Farmaseutik
ISSN-e: 2614-0064 | ISSN-p: 1410-590x
Volume 20(2), 282-291

Analisis Network Pharmacology Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* L.) Pada Penyakit Kanker Paru-Paru

Network Pharmacology Analysis of Secondary Metabolites of Ciplukan (Physalis angulata L.) Against Lung Cancer

Azka Khoirunnisa, Ahmad Shobrun Jamil*, M Artabah Muchlisin
Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang [4] RS
Corresponding author: Ahmad Shobrun Jamil: Email: shobrun@umm.ac.id
Submitted: 19-05-2024 *Revised: 03-06-2024* *Accepted: 06-06-2024*

ABSTRAK

Kanker paru-paru adalah jenis kanker yang paling umum dan berisiko tinggi. Tanaman ciplukan (*Physalis angulata* L.) memiliki aktivitas antikanker serta kemampuan sitotoksik dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Penelitian yang membahas prediksi potensi seluler dan molekuler senyawa metabolit sekunder *P. angulata* sebagai anti kanker paru-paru dengan menggunakan *network pharmacology* dengan menggunakan beberapa perangkat antara lain: *database* senyawa dicari pada *Knapsack* dan *PubChem*, skrining ADME dengan *SwissADME*, protein target diidentifikasi dengan *GeneCards*, *SwissTargetPrediction*, dan *Venny Diagram*, konstruksi *network pharmacology* dilakukan dengan *String-DB*, analisis pengayaan jejaring menggunakan *Gene Ontology* (GO), dan analisis protein paling penting dengan *CytoHubba*. Dari pencarian didapatkan 49 senyawa, dan 33 senyawa dinyatakan lolos skrining ADME dengan metode *Lipinsky Rule of five*. Sebanyak 526 protein terkait kanker diprediksi dapat berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder. Berdasarkan hasil analisa GO, ditemukan mekanisme yang berhubungan dengan kanker dan kanker paru-paru. Analisis lebih lanjut dengan *Maximal Clique Centrality* (MCC) pada *CytoHubba* menunjukkan bahwa jejaring *Protein-protein Interaction* (PPI) memiliki 10 target utama, yaitu ERBB2, KRAS, TP53, PTEN, CDKN2A, NRAS, PIK3CA, BRAF, NF1, dan EGFR yang saling berinteraksi untuk mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa metabolit sekunder *P. angulata* memiliki potensi pengendalian dan alternatif untuk terapi kanker paru-paru.
Kata kunci: Kanker paru-paru; senyawa metabolit sekunder; ciplukan; *Physalis angulata*; *network pharmacolog*

ABSTRACT

Lung cancer is the most common and high-risk type of cancer. Ciplukan (*Physalis angulata* L.) has anticancer activity as well as cytotoxic ability and inhibits cancer cell growth. This research discusses the prediction of cellular and molecular potential of *P. angulata* secondary metabolite compounds as anti-lung cancer using network pharmacology using several tools including: compound database was searched with *Knapsack* and *PubChem*, ADME screening with *SwissADME*, target protein was identified with *GeneCards, SwissTargetPrediction,* and *Venny Diagram*, network pharmacology construction was done with *String-DB*, network enrichment analysis using *Gene Ontology* (GO), and analysis of the most important proteins with *CytoHubba*. From the search, 49 compounds were obtained, and 33 compounds passed ADME screening using the *Lipinsky Rule of five* method. A total of 526 cancer-related proteins are predicted to interact with secondary metabolite compounds. Based on the results of GO analysis, mechanisms related to cancer and lung cancer were found. Further analysis with *Maximal Clique Centrality* (MCC) on *CytoHubba* shows that the *Protein-protein Interaction* (PPI) network has 10 main targets, namely ERBB2, KRAS, TP53, PTEN, CDKN2A, NRAS, PIK3CA, BRAF, NF1, and EGFR which interact with each other to regulate cell growth, differentiation, and survival. The results of this study can be concluded that the secondary metabolite compounds of *P. angulata* have the potential to control and alternative for lung cancer therapy.
Keyword: Lung cancer; secondary metabolite compounds; ciplukan; *Physalis angulata*; network pharmacology

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Kanker paru-paru merupakan jenis kanker yang dimulai ketika sel-sel abnormal tumbuh secara tidak terkendali di paru-paru. Hal ini termasuk dalam masalah kesehatan serius dan dapat menyebabkan kerusakan yang parah hingga kematian. Berbagai faktor dapat menyebabkan kanker paru-paru, diantaranya adalah paparan asap rokok, polusi udara, alergi debu, faktor genetik, gaya hidup, bahaya pekerjaan (seperti asbes, radon, dan bahan kimia tertentu), polusi udara, sindrom kanker keturunan, dan penyakit paru-paru kronis yang pernah diderita sebelumnya, dan lain sebagainya. Tetapi merokok tembakau (termasuk rokok, cerutu, dan pipa) merupakan faktor risiko utama kanker paru-paru, namun juga dapat menyerang orang yang bukan perokok (WHO, 2023).

Rentang usia 32-42 tahun termasuk dalam usia yang berisiko tertinggi karena adanya penurunan sistem kekebalan tubuh dan paparan jangka panjang zat-zat karsinogenik yang umumnya terjadi di tempat kerja. Faktor lain seperti genetik level 7 juga memiliki jumlah penderita kanker paru-paru yang bisa datang dari riwayat keluarga, mutasi genetik atau polimorfisme genetik. Penderita obesitas pun terancam risiko terkena kanker paru-paru karena kondisi sistem kekebalan tubuh dan inflamasi kronisnya, terutama yang mengalami lonjakan Indeks Massa Tubuh (IMT) akan semakin tinggi juga risikonya (Ua et al., 2023).

Prevalensi penyakit tidak menular di Indonesia semakin meningkat, termasuk penyakit kanker. Data dari *Global Cancer Obervatory* (GCO) 2024 menunjukkan jumlah penderita kanker semakin meningkat dibanding tahun sebelumnya, yaitu kanker paru-paru merupakan urutan pertama di dunia, kasus baru yang ditemukan 23,6% atau sekitar 2,4 juta kasus dengan jumlah kematian 16,8% atau sekitar 1,8 juta angka kematian dari seluruh kasus kanker di dunia. Insiden kanker paru-paru di Indonesia menempati urutan kedua dengan data 408.661 kasus baru, 242.988 kasus kematian, dan 1 juta angka prevalensi dalam lima tahun (Ferlay et al., 2024).

Indonesia sebagai negara tropis telah dianugerahi beragam komoditas tanaman yang memiliki ragam akan potensi di dalamnya. Namun keterbatasan dalam hal pengetahuan masyarakat dalam mengetahui potensi-potensi pada komoditas tanaman yang ada di lingkungan sekitarnya. Salah satu komoditas tersebut yang memiliki potensi sebagai obat tradisional, yaitu tanaman ciplukan (*Physalis angulata* L.) yang merupakan tanaman liar, namun dapat digunakan sebagai tanaman herbal yang memiliki efek antibakteri, antiinflamasi, dan antikanker (Hadiyanti, et al., 2018). Spesies dalam genus ini termasuk tanaman hortikultura yang memiliki nilai ekonomi serta nutrisi yang tinggi kaya kandungan vitamin, mineral dan antioksidan (Sunaryo, et al., 2020). Berdasarkan berbagai penelitian ilmiah, ekstrak tanaman ciplukan mempunyai aktivitas sebagai antihiperglikemi, antimikrobia, antivirus, imunostimulan dan imunosupresan (imunomodulator), antiinflamasi, antioksidan, dan sitotoksik sitotoksik (Januário et al., 2002).

Beberapa penelitian lainnya pun menunjukkan bahwa *P. angulata* memiliki kemampuan sitotoksik dan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *P. angulata* adalah agen anti-metastasis dan antiangiogenik yang potensial untuk pengobatan peradangan atau kanker (Hseu et al., 2011).

Dalam penelitian ini, mekanisme aksi dari metabolit *P. angulata* diprediksi berdasarkan pendekatan *multi-component.* Model ini menjadi konsep kunci untuk mode baru penemuan obat yang lebih unggul dalam segi keamanan, seperti toksisitas rendah serta efek terapetik yang signifikan. Metode *network pharmacology* merupakan model analisa bagaimana senyawa metabolit sekunder dapat berinteraksi secara molekuler dengan target biologi dengan penyakit terkait (Lena et al., 2023). Informasi terkait mekanisme seluler molekuler terkait potensi *P. angulata* sebagai kandidat antikanker paru-paru belum banyak diungkap.

Penelitian ini dilakukan untuk memberikan gambaran yang lebih jelas tentang interaksi senyawa-senyawa bioaktif dengan protein target yang berhubungan dengan kanker pada paru-paru serta interaksi antar protein yang menyertainya. Peneliti selanjutnya dapat mengembangkan dengan penelitian dalam level *in vitro* dan *in vivo* dengan golongan senyawa, fraksi bahkan isolat senyawa *P. Angulata* yang spesifik sehingga dapat mempersingkat waktu dan menurunkan biaya riset karena dapat mengurangi metode *trial and error* dalam penemuan kandidat obat baru.

METODE

Alat

KNApSAcK (http://www.knapsackfamily.com/knapsack_c ore/top.php), PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/), SwissADME (http://www.swissadme.ch/index.php), SwissTargetPrediction (http://www.swisstargetprediction.ch/), GeneCards (https://www.genecards.org/), Venny (https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/ve nny/), String-DB (https://string-db.org/), Cytoscape *software version* 3.10.2, CytoHubba *version* 0.1, dan Chiplot (https://www.chiplot.online/).

Pengambilan data senyawa metabolit sekunder

Data senyawa metabolit sekunder ciplukan didapatkan melalui website KNApSAcK (http://www.knapsackfamily.com/knapsack_c ore/top.php), kemudian dicari *Canonical SMILES* lebih lanjut melalui PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/).

Skrining Senyawa Kimia

Skrining digunakan untuk menemukan senyawa yang tidak menyebabkan toksisitas dengan memprediksi karakteristik ADME, farmakokinetik, hingga kualitas kemiripan obat menggunakan SwissADME (http://www.swissadme.ch/index.php).

Prediksi Target Protein

Target protein diprediksi dengan basis ligan untuk setiap molekul kecil bioaktif dengan SwissTargetPrediction (http://www.swisstargetprediction.ch/), kemudian dilakukan analisis protein target kanker paru-paru menggunakan GeneCard (https://www.genecards.org/), maka hasil keduanya digabungkan dan dianalisis dalam diagram ven untuk melihat keterkaitan protein antara senyawa metabolit sekunder dengan protein yang terlibat dalam kanker paru-paru menggunakan Venny (https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/), protein yang terkait kemudian dimasukkan ke dalam String-DB (https://string-db.org/) untuk mendapatkan data aktivitas biologis, penyakit terkait protein hasil prediksi hingga gambaran jejaring protein.

Analisis Data

Data *Gene Ontology* (GO) didapatkan melalui String-DB kemudian data divisualisasikan melalui *enrichment bubble plot* meliputi *Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF), dan *Cellular Component* (CC)

Target potensial protein yang telah didapatkan kemudian diinput ke dalam "CytoHubba" dari Cytoscape untuk menyaring 10 target teratas berbasis *Maximal Clique Centrality* (MCC). Kemudian data analisis divisualisasikan dengan Chiplot (https://www.chiplot.online/).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Fakta tubuh manusia adalah menghasilkan pembentukan satu atau lebih metabolit dengan aktivitas biologisnya. Maka, pendekatan yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan pendekatan uji *in silico* untuk memperkirakan interaksi antara senyawa metabolit sekunder dengan target terapinya.

Pengumpulan data pertama kali dilakukan dengan *KNApSAcK Family* dengan hasil pencarian senyawa yang terkandung dalam tanaman ciplukan (*P. angulata*) sejumlah 49 metabolite sekunder dengan lima diantaranya tidak bisa diprediksi bioaktivitas dan protein targetnya karena tidak memiliki struktur senyawa kimia *Canonical SMILES* melalui PubChem.

Suatu molekul harus mencapai target dalam tubuh dengan jumlah yang cukup dan berada tetap di dalam tubuh dalam bentuk bioaktif yang cukup lama. Analisa ini dilakukan menggunakan *SwissADME* yang dapat mengevaluasi aspek farmakokinetik dan farmakodinamik. Kemudian dilakukan analisa prediksi sifat fisikokimia menurut *Lipinski Rule of Five* sebagai penunjuk solubilitas senyawa dalam menembus sel dengan difusi pasif. Apabila senyawa tidak memenuhi indikasi maka akan menyebabkan proses penyerapan obat secara oral terganggu (Pires et al., 2015). Dihasilkan sebanyak 33 metabolit sekunder yang masuk dalam indikasi *Yes* (Tabel I). Indikasi tersebut meliputi

Tabel I. Sebanyak senyawa metabolit sekunder *Physalis angulata* L. yang telah memenuhi syarat *Lipinski Rule of Five* sejumlah 33 senyawa

Metabolit Sekunder	Molecule Weight	Lipophicity (MLogP)	H-Bond Acceptors	H-Bond Donors	Rotatable Bonds	Lipinski
	<500	<5	<10	<5	<10	Yes
14-Hydroxyixocarpanolide	488.61	2.04	7	3	2	Yes
Dihydrowithanolide E	488.61	2.04	7	3	2	Yes
Myricetin 3-neohesperidoside	626.5	2.04	7	3	0	No
Phygrine	280.41	1.15	4	0	6	Yes
Physagulin A	510.62	2.99	7	1	4	Yes
Physagulin B	547.08	3.18	7	2	4	Yes
Physagulin C	542.62	1.5	9	2	4	Yes
Physagulin D	620.77	1.25	10	6	6	No
Physagulin E	706.77	-0.85	14	7	8	No
Physagulin F	544.63	1.5	9	3	4	Yes
Physagulin G	722.77	-1.5	15	7	8	No
Physagulin H	526.62	2.28	8	1	4	Yes
Physagulin I	563.08	2.47	8	2	4	Yes
Physagulin J	530.65	2.28	8	3	4	Yes
Physagulin K	546.65	1.5	9	4	4	Yes
Physagulin L	562.65	0.73	10	5	5	Yes
Physagulin M	544.63	1.42	9	4	5	Yes
Physagulin N	570.67	2.61	9	1	6	Yes
Physalin B	510.53	1.44	9	1	0	Yes
Physalin D	544.55	-0.01	11	3	0	No
Physalin E	544.55	-0.01	11	3	0	No
Physalin F	526.53	0.75	10	1	0	Yes
Physalin G	526.53	0.67	10	2	0	Yes
Physalin H	562.99	0.95	10	2	0	Yes
Physalin I	558.57	0.18	11	2	1	No
Physalin J	526.53	0.75	10	1	0	Yes
Physalin K	558.53	0.05	12	2	0	No
Physalin U	558.57	0.27	11	1	1	No
Physalin V	554.58	1.87	10	1	2	Yes
Physalin W	544.59	1.03	10	1	1	Yes
Physangulide	522.63	0.57	9	5	2	Yes
Physanolide A	500.67	4.04	6	2	2	Yes
Vamonolide	472.61	2.84	6	2	2	Yes
Withangulatin A	526.62	2.2	8	2	4	Yes
Withangulatin B	518.6	0.39	9	5	2	Yes
Withangulatin C	534.64	0.67	9	4	3	Yes
Withangulatin D	552.65	-0.1	10	6	3	No
Withangulatin E	518.64	1.45	8	3	3	Yes
Withangulatin F	470.6	2.75	6	2	2	Yes
Withangulatin G	536.61	-0.38	10	7	2	No
Withangulatin H	534.64	0.67	9	4	3	Yes
Withangulatin I	524.6	2.12	8	1	4	Yes
Withanolide	470.6	2.75	6	2	2	Yes
Withaphysalin A	466.57	3.4	6	1	1	Yes

syarat *Molecule Weight* <500, *Lipophicity* (MLogP) <5, *H-Bond Acceptors* <10, *H-Bond Donors* <5, *Rotatable Bonds* <10, dan *Lipinski* terindikator *Yes* dengan maksimum satu *violation* (Daina, 2017).

Molekul senyawa pun melewati tahap analisa probabilitas > 0 melalui SwissTargetPrediction untuk mendapatkan target kemiripan yang lebih mutlak.

Hasil prediksi *SwissTargetPrediction* sebanyak 558 protein target dikombinasikan dengan 25.000 protein oleh *GeneCards* dengan kata kunci kanker paru-paru yang memberikan data komprehensif terkait semua gen yang dianotasi dan diprediksi terkait penyakit manusia. Sebanyak 526 protein target yang saling berhubungan antara senyawa metabolit sekunder *P. angulata* L. dan kanker paru-paru divisualisasikan menggunakan Diagram Venn (Gambar 1).

Target tersebut dimasukkan ke dalam platform String-DB dengan spesies "Homo sapiens" dan ditujukan pada kategori *DISEASE* "*Lung cancer*" sesuai dengan target terrapi. Dalam analisa ini memiliki hasil akhir 64 protein target yang kemudian dilakukan pengayaan *Gene Ontology* (GO). Plot pengayaan divisualisasikan dengan *enrichment bubble plot* (Gambar 2). *Gene Ontology* (GO) merupakan sebuah metode komputasi yang digunakan untuk mengidentifikasi kelas gen atau protein yang terwakili secara berlebihan (Liu et al., 2018).

Hasil analisis ini didasarkan pada nilai *False Discovery Rate* (FDR), yaitu jumlah kemungkinan data yang memberikan nilai positif palsu, sehingga semakin kecil nilai FDR, maka semakin akurat hasil analisanya (S. Zhong et al., 2004). Dalam penelitian ini, FDR dinyatakan dalam bentuk -Log (p-values), semakin besar nilai -Log (p-values), maka semakin kecil kemungkinan terjadinya kesalahan

Pada grafik *Biological Process* (BP) menunjukkan bahwa *P. angulata* memiliki potensi besar dalam mengatur fosforilasi hingga jalur transduksi sinyal. Senyawa *P. angulata* saat ini telah terbukti menghambat fungsi lifosit, menginduksi apoptosis pada sel kanker, dan mengatur aktivitas berbagai jalur pensinyalan yang pada akhirnya mengarah pada regulasi fosforilasi dan perkembangan siklus sel (Franco et al., 2007; Hsieh et al., 2006; Soares et al., 2006; Wu et al., 2004).

P. angulata memiliki sifat antikanker dengan memodulasi aktivitas protein tirosin kinase dan pengikatan p53. Alkaloid beta-karbolin yang ada di dalam tanaman menghambat aktivitas protein tirosin kinase dan berikatan dengan p53, meningkatkan aktivitasnya dan berkontribusi pada regulasi pertumbuhan sel dan apoptosis (Tshikudo et al., 2024; Ooi et al., 2010). Hal ini sesuai dengan data grafik *Molecular Function* (MF) yang menunjukkan *False Discovery Rate* (FDR) terbesar dalam aktivitas protein tirosin kinase.

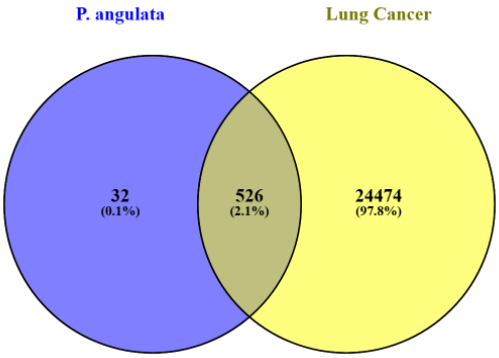
Cellular Component (CC) menunjukkan bahwa senyawa berhubungan terhadap reseptor. *Physalin* D yang terdapat pada *P. angulata* memiliki fungsi menghambat reseptor P2X7 yang utamanya ditemukan di daerah perinuclear sitoplasma, yaitu dekat membrane sel. Interaksi ini mengarah pada penghambatan fungsi reseptor sehingga mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi dan peradangan berikutnya (Novitasari et al., 2024; Arruda et al., 2021).

Reseptor P2X7 merupakan kunci utama dalam pengaturan fungsi sel kanker paru-paru, dan ekspresi abnormal dikaitkan dengan perkembangan dan perkembangan kanker paru-paru. Menargetkan P2X7R dengan inhibitor menunjukkan harapan dalam menekan pertumbuhan dan metastasis kanker paru, menjadikannya target terapi potensial untuk penyakit ini (Li et al., 2021; Grassi & De Ponte Conti, 2021; Mai et al., 2021).

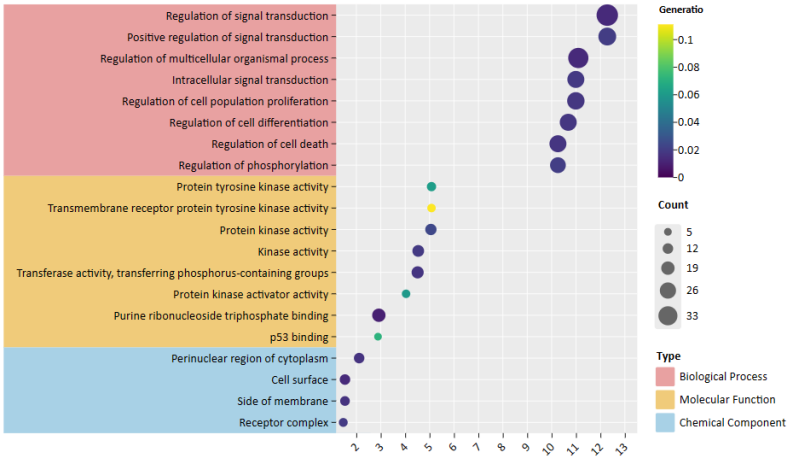
Analisis akhir yang dilakukan menggunakan *CytoHubba* dalam dalam aplikasi *Cytoscape* versi 3.10.2 dengan basis analisis *Maximal Clique Centrality* (MCC) untuk mendapatkan komponen dan target yang lebih berpotensi penting dari 64 protein yang telah didapatkan sebelumnya (Gambar 3). Metode MCC digunakan untuk mengeksplorasi *node* dalam meningkatkan keampuhannya (Mathavan et al., 2021).

Jejaring *Priotein-protein Interaction* (PPI) dari target potensial menunjukkan 10 target inti, yaitu ERBB2, KRAS, TP53, PTEN, CDKN2A, NRAS, PIK3CA, BRAF, NF1, dan EGFR yang memilki log score tertinggi 13,3971 oleh ERBB2. Protein-protein tersebut berhubungan dengan kanker sebagai agen proliferasi, apoptosis, dan metastasis.

Berdasarkan data analisa *binary plot* (Gambar 4) didapatkan hasil Physagulin N dan Physalin V merupakan senyawa metabolit sekunder *P. angulata* yang paling banyak berinteraksi dengan 10 protein utama, yaitu dengan PIK3CA, BRAF, dan EGFR. Kemudian protein yang paling banyak berinteraksi adalah EGFR dan ERBB2 yang keduanya berinteraksi dengan 9 senyawa.



Gambar 1. Berdasarkan analisis *overlay* menggunakan venny diagram diketahui terdapat 558 protein target dari *SwissTargetPrediction* senyawa *P. angulata* dan terdapat 25.000 protein yang terlibat dalam kanker paru. Dari keduanya diketahui ada 526 protein target *P. angulata* yang merupakan protein target kanker paru-paru.

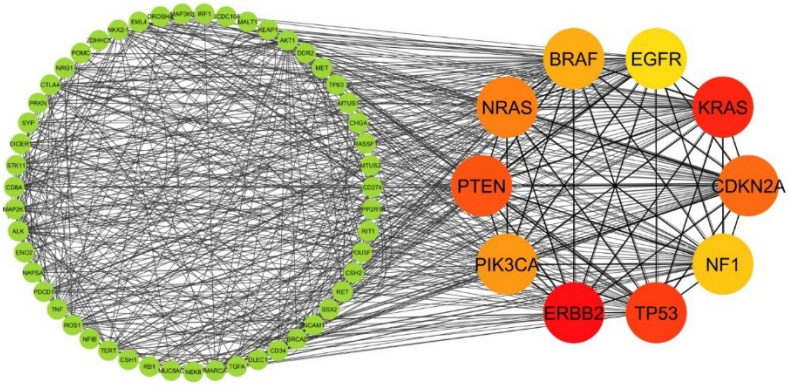


Gambar 2. *Enrichment bubble plot* analisa *Gene Ontology Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF), dan *Cellular Component* (CC). Sumbu x menunjukkan nilai *False Discovery Rate* (FDR), semakin tinggi maka prediksi kesalahannya semakin rendah. Sumbu y menunjukkan tipe dari *Gene ontology.* Warna pada lingkaran menunjukkan rasio gen/protein yang berhubungan dengan tipe GO. Ukuran lingkaran menunjukkan jumlah gen yang behubungan dengan GO.

ERBB2 atau HER2 adalah sebuah reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam proses transduksi sinyal seluler. Mutasi gen ERBB2 dapat menyebabkan *overexpression* dari protein ini yang kemudian dapat berkontribusi pada perkembangan kanker seperti kanker payudara dan kanker paru-paru (NCBI, 2024; Saridaki et al., 2011).

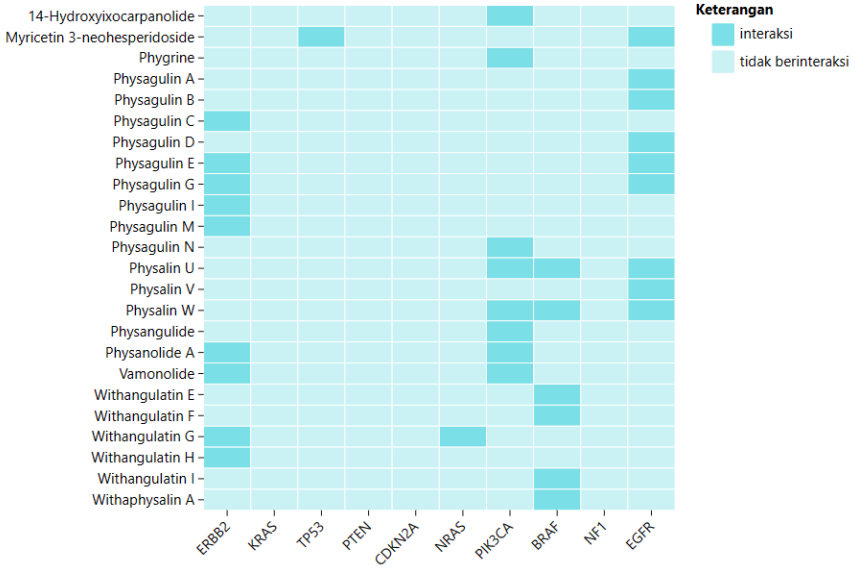
Mutasi KRAS umumnya ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal. Dalam konteks kanker paru, mutasi KRAS biasanya dikaitkan dengan kanker NSCLC. Mutasi ini dapat menyebabkan perkembangan resistensi terhadap terapi yang ditargetkan dan kemoterapi. (Afrăsânie et al., 2023; Sclafani et al., 2019; Al-Shamsi et al., 2016). Mutasi TP53 juga sering ditemukan pada kanker paru, terutama pada NSCLC. Mutasi ini dapat berkontribusi pada perkembangan dan progresivitas kanker paru dengan mengganggu regulasi pertumbuhan sel normal dan mekanisme perbaikan DNA (Sclafani et al., 2019).

Sedangkan, mutasi EGFR merupakan ciri umum kanker NSCLC. Mutasi ini dapat menyebabkan perkembangan kanker paru dan sering dikaitkan dengan penggunaan terapi yang ditargetkan seperti *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) atau penghambat tirosin kinase (Al-Shamsi et al., 2016).



Rank	Name	log score
1	ERBB2	13.38971
2	KRAS	13.38971
3	TP53	13.38971
4	PTEN	13.38964
5	CDKN2A	13.38937
6	NRAS	13.38896
7	PIK3CA	13.38867
8	BRAF	13.38702
9	NF1	13.38536
10	EGFR	13.38463

Gambar 3. Hasil *network pharmacology* oleh String-DB sejumlah 64 protein dianalisa lebih lanjut untuk mendapatkan 10 protein utama berbasis *Maximal Clique Centrality* (MCC) melalui fitur CytoHubba pada aplikasi Cytoscape.



Gambar 4. Binary plot interaksi antara 10 protein utama dengan senyawa metabolit sekunder *Physalis angulata* L.

Protein-protein lainnya saling berinteraksi satu sama lain dengan berbagai cara untuk mengatur proses seluler seperti pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Sebagai contoh, PTEN dan CDKN2A keduanya merupakan penekan tumor yang dapat menghambat jalur PI3K/AKT, yang juga diatur oleh PIK3CA. BRAF dan NRAS keduanya merupakan proto-onkogen yang dapat berkontribusi pada pertumbuhan sel yang tidak terkendali ketika bermutasi. NF1 adalah penekan tumor yang dapat mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, dan mutasinya terkait dengan neurofibromatosis tipe 1 (Swaney et al., 2021; Palmer et al., 2019).

Maka dapat disimpulkan bahwa seluruh target inti pada PPI terlibat dalam berbagai proses seluler dan berinteraksi satu sama lain untuk mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Memahami hubungan PPI tersebut sangat penting untuk memahami mekanisme perkembangan kanker dan mengidentifikasi target terapi yang potensial.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa P. *angulata* memiliki potensi untuk terapi kanker paru-paru.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah sangat membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Afrăsânie, V., Marinca, M., Gafton, B., Alexa-Stratulat, T., Rusu, A., Froicu, E., Sur, D., Lungulescu, C. V., Popovici, L., Lefter, A., Afrăsânie, I., Ivanov, A., Miron, L., & Rusu, C. (2023). Clinical, Pathological and Molecular Insights on KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 Mutations in Metastatic Colorectal Cancer Patients from Northeastern Romania. International Journal of Molecular Sciences, 24(16), 12679.

Al-Shamsi, H. O., Jones, J., Fahmawi, Y., Dahbour, I., Tabash, A., Abdel-Wahab, R., Abousamra, A. O. S., Shaw, K. R., Xiao, L., Hassan, M. M., Kipp, B. R., Kopetz, S., Soliman, A. S., McWilliams, R. R., & Wolff, R. A. (2016). Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, TP53, and APC somatic gene mutations in Arab patients with colorectal cancer: determination of frequency and distribution pattern. Journal of Gastrointestinal Oncology, 7(6), 882–902.

Arruda, J., Rocha, N., Santos, E., Ferreira, L., Bello, M., Penido, C., Costa, T., Santos, J., Ribeiro, I., Tomassini, T., & Faria, R. (2021). Physalin pool from Physalis angulata L. leaves and physalin D inhibit P2X7 receptor function in vitro and acute lung injury in vivo. Biomedicine & Pharmacotherapy, 142, 112006.

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports, 7(1).

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024).
Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available
from: https://gco.iarc.who.int/today, accessed [14 February 2024].

Franco LA, Matiz GE, Calle J, Pinzón R, Ospina LF. 2007. [Antiinflammatory activity of extracts and fractions obtained from Physalis peruviana L. calyces] Biomedica 27(1):110–115.

Grassi, F., & De Ponte Conti, B. (2021). The P2X7 receptor in tumor immunity. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9.

Hadiyanti, N., Supriyadi, S., & Pardono, P. (2018). Keragaman beberapa tumbuhan ciplukan (Physalis spp.) di lereng gunung kelud, jawa timur. Berita Biologi, 17(2), 135-146.

Hseu, Y. C., Wu, C. R., Chang, H. W., Kumar, K. S., Lin, M. K., Chen, C. S., ... & Yang, H. L. (2011). Inhibitory effects of Physalis angulata on tumor metastasis and angiogenesis. Journal of Ethnopharmacology, 135(3), 762-771.

Hsieh W. T., K. Y. Huang, H. Y. Lin and J. G. Chung. 2006. Physalis angulata induced G2/M phase arrest in human breast cancer cells. Food Chem. Toxicol. 44(7): 974–983.

Januário, A. H., Filho, E. R., Pietro, R. C. L. R., Kashima, S., Sato, D. N., & França, S. C. (2002). Antimycobacterial physalins from Physalis angulata L.(Solanaceae). Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 16(5), 445-448.

Lena, N., Jamil, A. S., Muchlisin, M. A., & Almutahrihan, I. F. (2023). Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lamk.) Sebagai Imunomodulator. Journal of Islamic Pharmacy, 8(1), 1-6.

Li, Q., Zhu, X., Song, W., Peng, X., & Zhao, R. (2020). The P2X7 purinergic receptor: a potential therapeutic target for lung cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 146(11), 2731–2741.

Liu, W., Liu, J., & Rajapakse, J. C. (2018). Gene ontology enrichment improves performances of functional similarity of genes. Scientific reports, 8(1), 12100.

Mai, Y., Guo, Z., Yin, W., Zhong, N., Dicpinigaitis, P. V., & Chen, R. (2021). P2X receptors: Potential therapeutic targets for symptoms associated with lung cancer — a mini review. Frontiers in Oncology, 11.

Mathavan, S., Kue, C. S., & Kumar, S. (2021). Identification of potential candidate genes for lip and oral cavity cancer using network analysis. Genomics & Informatics/Genomics & Informatics, 19(1), e4.

NCBI - ERBB2 erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 [Homo sapiens (human)]. (2024, May 12). National Library of Medicine. National Center of Biotechnology Information. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2064

Novitasari, A., Rohmawaty, E., & Rosdianto, A. (2024). Physalis angulata Linn. as a medicinal plant (Review). Biomedical Reports, 20(3).

Ooi, K. L., Muhammad, T. S. T., Lim, C. H., & Sulaiman, S. F. (2010). Apoptotic Effects of Physalis minima L. Chloroform Extract in Human Breast Carcinoma T-47D Cells Mediated by c-myc-, p53-, and Caspase-3-Dependent Pathways. Integrative Cancer Therapies, 9(1), 73–83.

Palmer, N., Talib, S. Z. A., Ratnacaram, C. K., Low, D., Bisteau, X., Lee, J. H. S., Pfeiffenberger, E., Wollmann, H., Tan, J. H. L., Wee, S., Sobota, R., Gunaratne, J., Messerschmidt, D. M., Guccione, E., & Kaldis, P. (2019). CDK2 regulates the NRF1/Ehmt1 axis during meiotic prophase I. ˜the œJournal of Cell Biology/˜the œJournal of Cell Biology, 218(9), 2896–2918.

Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. Journal of medicinal chemistry, 58(9), 4066-4072.

Saridaki, Z., Tzardi, M., Papadaki, C., Sfakianaki, M., Pega, F., Kalikaki, A., Tsakalaki, E., Trypaki, M., Messaritakis, I., Stathopoulos, E., Mavroudis, D., Georgoulias, V., & Souglakos, J. (2011). Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, PTEN, AREG, EREG expression and skin rash in ≥2nd line Cetuximab-Based therapy of colorectal cancer patients. PloS One, 6(1), e15980.

Sclafani, F., Wilson, S. H., Cunningham, D., De Castro, D. G., Kalaitzaki, E., Begum, R., Wotherspoon, A., Capdevila, J., Glimelius, B., Roselló, S., Thomas, J., Tait, D., Brown, G., Oates, J., & Chau, I. (2019). Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 mutations in a large prospective series of locally advanced rectal cancer patients. International Journal of Cancer, 146(1), 94–102.

Soares M. B., D. Brustolim, L. A. Santos, M. C. Bellintani, F. P. Paiva, Y. M. Ribeiro, T. C. Tomassini and R. Ribeiro Dos Santos. 2006. Physalins B, F and G, seco-steroids purified from Physalis angulata L., inhibit lymphocyte function and allogeneic transplant rejection. Int Immunopharmacol. 6(3): 408–414.

Sunaryo, H., Hikmawanti, N. P. E., & Listyaningrum, H. A. (2018, August). Study in Activity Combination of Physalis Angulata and Hibiscus sabdariffa in 70% Ethanol Extract to Decrease Blood Sugar Levels and Histopathology of Pancreas Langerhans Island in Alloxan Induced Diabetic Rats. In Proceedings of the 1st Muhammadiyah International Conference on Health and Pharmaceutical Development (MICH-PhD 2018), East Jakarta, Indonesia (pp. 10-11).

Swaney, D. L., Ramms, D. J., Wang, Z., Park, J., Goto, Y., Soucheray, M., Bhola, N., Kim, K., Zheng, F., Zeng, Y., McGregor, M., Herrington, K. A., O'Keefe, R., Jin, N., VanLandingham, N. K., Foussard, H., Von Dollen, J., Bouhaddou, M., Jimenez-Morales, D., . . . Krogan, N. J. (2021). A protein network map of head and neck cancer reveals PIK3CA mutant drug sensitivity. Science, 374(6563).

Tshikhudo, P. P., Mabhaudhi, T., Koorbanally, N. A., Mudau, F. N., Caceres, E. O. A., Popa, D., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2024). Anticancer potential of B-Carboline alkaloids: an updated mechanistic overview. Chemistry & Biodiversity, 21(2).

Ua, A. M. S., Marpaung, E. S. K., Ong, J., Savinka, M., Nurhaliza, P., & Ningsih, R. Y. (2023). Penggunaan Bahasa Pemrograman Python Dalam Analisis Faktor Penyebab Kanker Paru-Paru. Jurnal Publikasi Teknik Informatika, 2(2), 88-99.

World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023, June 26). Lung cancer. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer?gad_source=1&gclid=CjwKCAiArLyuBhA7EiwA-qo80COeQm9yQj9OkpiYzaRzttuYQaAedlpCnIudvUPZ6yk2fm7YLcErKxoCYB0QAvD_BwE

Wu S. J., L. T. Ng, D. L. Lin, S. N. Huang, S. S. Wang and C. C. Lin. 2004. Physalis peruviana extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. Cancer Lett. 215(2):199–208.

Zhong, S., Tian, L., Li, C., Storch, K. F., & Wong, W. H. (2004). Comparative analysis of gene sets in the gene ontology space under the multiple hypothesis testing framework. Proceedings - 2004 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference, 2004. CSB 2004., 425–435.