PROTEKSI ISI PROPOSAL
Dilarang menyalin, menyimpan, memperbanyak sebagian atau seluruh isi proposal ini dalam bentuk apapun kecuali oleh pengusul dan pengelola administrasi penelitian

PROPOSAL PENELITIAN 2018

ID Proposal: 25e3e026-1158-42d4-ab93-97bb7cbb137c
Rencana Pelaksanaan Penelitian: tahun 2019 s.d. tahun 2020

1. JUDUL PENELITIAN

Studi Komparatif Pemodelan Nanostruktur untuk Penentuan Sifat Hantaran dan Jalur Metabolisme Sintetik MMEO Inhibitor Glioma

Bidang Fokus RIRN / Bidang Unggulan Perguruan Tinggi	Tema	Topik (jika ada)	Rumpun Bidang Ilmu
Kesehatan dan Obat	Teknologi kemandirian bahan baku obat	Bahan baku obat kimia	Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal

Kategori (Kompetitif Nasional/ Desentralisasi/ Penugasan)	Skema Penelitian	Strata (Dasar/ Terapan/ Pengembangan)	SBK (Dasar, Terapan, Pengembangan)	Target Akhir TKT	Lama Penelitian (Tahun)
Penelitian Kompetitif Nasional	Penelitian Dasar	SBK Riset Dasar	SBK Riset Dasar	3	2

2. IDENTITAS PENGUSUL

Nama, Peran	Perguruan Tinggi/ Institusi	Program Studi/ Bagian	Bidang Tugas	ID Sinta	H-Index
YUSNITA RIFAI Ketua Pengusul	Universitas Hasanuddin	Ilmu Farmasi		6016081	5
Dr. Drs TASRIEF M.Sc. Anggota Pengusul 1	Universitas Hasanuddin	Fisika		6002967	4
Dr RISFAH YULIANTY S.Si, Apt, M.Si Anggota Pengusul 2	Universitas Hasanuddin	Farmasi		6016946	0

3. MITRA KERJASAMA PENELITIAN (JIKA ADA)

Pelaksanaan penelitian dapat melibatkan mitra kerjasama, yaitu mitra kerjasama dalam melaksanakan penelitian, mitra sebagai calon pengguna hasil penelitian, atau mitra investor

Mitra	Nama Mitra

4. LUARAN DAN TARGET CAPAIAN

Luaran Wajib

Tahun Luaran	Jenis Luaran	Status target capaian (*accepted, published, terdaftar atau granted, atau status lainnya*)	Keterangan (*url dan nama jurnal, penerbit, url paten, keterangan sejenis lainnya*)
2	Publikasi Ilmiah Jurnal Internasional	accepted/published	Archiv Der Pharmazie

Luaran Tambahan

Tahun Luaran	Jenis Luaran	Status target capaian (*accepted, published, terdaftar atau granted, atau status lainnya*)	Keterangan (*url dan nama jurnal, penerbit, url paten, keterangan sejenis lainnya*)
2	Prosiding dalam pertemuan ilmiah Internasional	sudah terbit/sudah dilaksanakan	4th Int Conference on Pharmacy and Pharmaceutical Science, Tokyo, Jpn
2	Buku Ajar (ISBN)	sudah terbit	Buku ajar terkait sintesis obat dan kimia medisinal di perguruan tinggi
2	Produk	penerapan	Produk nanokapsul dan nanoemulsi sintetik MMEO

5. ANGGARAN

Rencana anggaran biaya PPM mengacu pada PMK yang berlaku dengan besaran minimum dan maksimum sebagaimana diatur pada buku Panduan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Edisi 12.

Total RAB 2 Tahun Rp. 190,560,000

Tahun 1 Total Rp. 0

Tahun 2 Total Rp. 190,560,000

Jenis Pembelanjaan	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
HONOR	TENAGA HARIAN	1	1.00	3,780,000	3,780,000
HONOR	TEKNISI	1	1.00	3,780,000	3,780,000
HONOR	PENGOLAH DATA	1	1.00	3,780,000	3,780,000
BELANJA BARANG NON OPERASIONAL LAINNYA	Biaya Jurnal Internasional	1	1.00	6,000,000	6,000,000
BELANJA BARANG NON OPERASIONAL LAINNYA	Biaya buku referensi	1	1.00	10,000,000	10,000,000
BELANJA BARANG NON OPERASIONAL LAINNYA	Laporan, ATK, dll	1	1.00	500,000	500,000
BELANJA BAHAN	Buffer PBS 10x pH 7,4. 1L	2	2.00	900,000	1,800,000
BELANJA BAHAN	Ethanol 70%	2	2.00	20,000	40,000
BELANJA BAHAN	Papers (Printing Materials)	1	1.00	50,000	50,000
BELANJA BAHAN	Na CMC	1	1.00	400,000	400,000

Jenis Pembelanjaan	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
BELANJA BAHAN	Sewa X-Ray Difraksi	15	15.00	500,000	7,500,000
BELANJA BAHAN	Sewa SEM/TEM	15	15.00	800,000	12,000,000
BELANJA BAHAN	Sewa Spektro IR	15	15.00	100,000	1,500,000
BELANJA BAHAN	Biaya Histologi	20	15.00	500,000	7,500,000
BELANJA BAHAN	Analisis stereometri	20	15.00	200,000	3,000,000
BELANJA BAHAN	Metanol pro UFLC	2	2.00	1,100,000	2,200,000
BELANJA BAHAN	Acetonitril pro UFLC	2	2.00	1,200,000	2,400,000
BELANJA BAHAN	Microtubes 1.5 mL (set)	1	1.00	220,000	220,000
BELANJA BAHAN	1.0 mL Pipette Tips + Needle	1	1.00	1,050,000	1,050,000
BELANJA BAHAN	Kandang Mencit	6	6.00	500,000	3,000,000
BELANJA BAHAN	Polisorbate 80	1	1.00	480,000	480,000
BELANJA BAHAN	PEG 6000	1	1.00	1,000,000	1,000,000
BELANJA BAHAN	Avicel 102	1	1.00	225,000	225,000
BELANJA BAHAN	Talcum Magnesium Stearat	1	1.00	45,000	45,000
BELANJA BAHAN	Etil klorformat	1	1.00	275,000	275,000
BELANJA BAHAN	Sorbitan monostearat	1	1.00	925,000	925,000
BELANJA BAHAN	Dextrose	1	1.00	1,200,000	1,200,000
BELANJA BAHAN	Dimetilsulfoxida	1	1.00	2,275,000	2,275,000
BELANJA BAHAN	Tetrahidrofuran anhidrat	1	1.00	1,525,000	1,525,000
BELANJA BAHAN	Diklormetan	1	1.00	2,000,000	2,000,000
BELANJA BAHAN	Asam sitrat	1	1.00	700,000	700,000
BELANJA BAHAN	Sodium Hidrogen Phosphat	1	1.00	1,200,000	1,200,000
BELANJA BAHAN	Magnesium	1	1.00	850,000	850,000
BELANJA BAHAN	PVP K 30	1	1.00	200,000	200,000
BELANJA BAHAN	Neubauer-cytometer	20	20.00	50,000	1,000,000
BELANJA BAHAN	Analisis Fisikokimia	15	15.00	200,000	3,000,000
BELANJA BAHAN	Kit RT-PCR	15	15.00	3,450,000	51,750,000
BELANJA BAHAN	Dimetilformamida	1	1.00	1,750,000	1,750,000
BELANJA BAHAN	Buffer netral Formalin	5	5.00	300,000	1,500,000
BELANJA BAHAN	Gemzar (Gemcitabine)	5	5.00	900,000	4,500,000
BELANJA BAHAN	Female Mice	15	15.00	480,000	7,200,000
BELANJA BAHAN	PANC1 Cancer cell lines	2	2.00	2,580,000	5,160,000

Jenis Pembelanjaan	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
BELANJA BAHAN	RPM1640	2	2.00	650,000	1,300,000
BELANJA PERJALANAN LAINNYA	Registrasi Int Conferens	1	1.00	5,000,000	5,000,000
BELANJA PERJALANAN LAINNYA	Transport Internasonal	1	1.00	17,000,000	17,000,000
BELANJA PERJALANAN LAINNYA	Akomodasi	1	1.00	8,000,000	8,000,000

Kode/Nama Rumpun Ilmu : 404/Analisis dan Kimia Medisinal
Bidang Fokus : Pengembangan Teknologi Kesehatan dan Obat

USULAN PENELITIAN LANJUTAN

PENELITIAN BERBASIS KOMPETENSI

Studi Komparatif Pemodelan Nanostruktur untuk Penentuan Sifat Hantaran dan Jalur Metabolisme Sintetik MMEO Inhibitor Glioma

TIM PENGUSUL

Ketua : Yusnita Rifai, M.Pharm., Ph.D., Apt. (NIDN 0017117505)

Anggota : Dr. Tasrief Surungan, M.Sc. (NIDN 0022026702)

Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt. (NIDN 0016077803)

UNIVERSITAS HASANUDDIN

OKTOBER 2018

RINGKASAN

Salah satu signal yang berperan penting dalam proliferasi sel kanker adalah Hedgehog (Hh). Penghambatan Glioma (GLI), aktivator signal Hh, dilaporkan mencegah terjadinya kanker sebab berhubungan langsung dengan inhibisi proliferasi tumor pada wilayah promotor (5'-GACCACCCA-3 ') target gen.

Rifai *et al* (2012) telah melakukan derivatisasi senyawa kandidat antikanker baru, 3',6-dimetoksi-3",4"-(metilendioksi)-2,5-epoksilignan-4'-ol (DMEO), yang diisolasi secara cepat dari lada hitam (*Piper nigrum* L.) menggunakan GLI-magnetic dynabeads. Reaksi demetilasi membentuk gugus karbonil pada atom C_6 menghasilkan senyawa 3'-metoksi-3",4"-(metilendioksi)-2,5-epoksilignan-4'-ol-6-on (MMEO). Senyawa sintetik MMEO dilaporkan memiliki aktivitas menghambat signal Hh/GLI pada IC_{50} 4,1 µM (Rifai *et al*, 2014). Secara farmakokinetik, MMEO terbukti mudah diabsorpsi oleh darah dan menghambat GLI melalui penurunan ekspresi gen Ptch (Rifai *et al*, 2016). Evaluasi molekular tersebut memastikan bahwa mekanisme antikanker MMEO adalah menahan pelepasan gen GLI di dalam tubuh melalui downregulasi ekspresi mRNA Ptch sehingga proses pertumbuhan tumor dihambat secara transkripsi.

Pencarian senyawa bahan alam inhibitor GLI telah dilakukan Rifai, *et al* sejak 2010, termasuk modifikasi struktur menghasilkan senyawa sintetik MMEO sebagai *lead compound* inhibitor GLI (No Paten IDP000042961). Optimasi dilakukan melalui pemodelan nanostruktur sintetik MMEO telah memberikan gambaran profil kestabilan fisik untuk mengatasi sifat hantaran MMEO yang rendah. Luaran tahun pertama telah tercapai (1) publikasi pada jurnal Q1 scopus https://f1000research.com/articles/7-253 (2) artikel prosiding internasional http://www.icpps.org/ICPPS2018-program.pdf (3) draft buku untuk studi sintesis. Pada tahun kedua penelitian ini akan dilaksanakan pemodelan kinetik untuk menentukan sifat pelepasan obat beserta jalur metabolismenya sebagai inhibitor Glioma. Luaran utama berupa publikasi internasional bereputasi, prosiding konferens internasional dan buku referensi sintesis obat di perguruan tinggi.

Kata Kunci : MMEO, Glioma Inhibitor, Kanker, Sintetik, Nanostruktur

BAB 1. PENDAHULUAN

(a) Latar Belakang

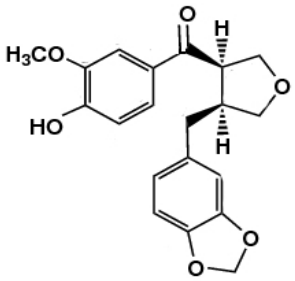
Kanker merupakan penyakit pembunuh utama di Indonesia. Penyakit ini memiliki tingkat keberlangsungan hidup amat rendah (kurang dari 5% selama 5 tahun terakhir)[1] sebab diagnosis baru ditegakkan pada stadium lanjut. Investigasi klinis menunjukkan bahwa signal Hedgehog (Hh) merupakan target terapi baru untuk berbagai kanker pada manusia. Protein Glioma (GLI) berfungsi sebagai aktivator jalur signal Hh yang terlibat dalam proses proliferasi, regenerasi, dan diferensiasi sel pada banyak tipe sel dan organ selama perkembangan embrio dan perkembangan jaringan dewasa.[2] GLI dilaporkan merupakan target penting signal Hh yang jika dihambat dapat mencegah terjadinya kanker terutama kanker prostat, kanker pankreas dan medulablastoma.[3]

GLI, faktor transkripsi menyerupai Zink, berperan mengatur beberapa gen termasuk sel differensiasi yang berhubungan dengan signal Hh.[4] Ada 3 gen homolog GLI dalam sel vertebrata; GLI1, GLI2 dan GLI3. Aktivator gen GLI1 menjadi target utama Hh sebab berhubungan langsung dengan pembentukan tumor pada wilayah promotor (5'-GACCACCCA-3') target gen,[5,6] sementara GLI2 dan GLI3 bertindak sebagai repressor.[7] Rifai, Y, *et al* telah mengisolasi dan mensintesis senyawa bioaktif dari beberapa tanaman yang berpotensi sebagai kandidat antikanker penghambat GLI.[8-14]

Senyawa baru, 3',6-dimethoxy-3",4"-(methylenedioxy)-2,5-epoxylignan-4'-ol (DMEO), diisolasi dari biji lada hitam (*Piper nigrum*) oleh Rifai, Y, *et al.*[12] Senyawa tipe epoksi lignan ini telah dideterminasi strukturnya menggunakan berbagai teknik spektroskopi dan telah terbukti menghambat signal Hh/GLI pada IC_{50} 6.7 µM.[8] Senyawa DMEO menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat antikanker penghambat Glioma secara *in vitro* dan *in vivo.* Evaluasi molekular terhadap senyawa DMEO menunjukkan kemampuan senyawa menghambat ekspresi mRNA Ptch pada kultur sel kanker pankreas. Hal ini berarti senyawa epoksi lignan baru merupakan salah satu inhibitor signal Hh. Evaluasi molekular tersebut memastikan bahwa mekanisme antikanker

senyawa ini adalah menahan pelepasan gen GLI di dalam tubuh melalui downregulasi ekspresi mRNA Ptch sehingga proses pertumbuhan tumor dihambat secara transkripsi.

Senyawa 3'-metoksi-3",4"(metilendioksi)–2,5 epoksilignan-4'-ol-6-on (MMEO) (gambar 1) disintesis melalui reaksi demetilasi dari Senyawa DMEO. Proses reaksi demetilasi ini menggunakan piridin diaduk konstan menggunakan magnetik stirer dengan kecepatan 200 rpm pada suhu 18^{o}C selama 4 dan dilanjutkan dengan pengadukan kuat (1000 rpm) pada 25^{o}C selama 1 jam. Larutan yang telah diaduk tersebut ditambahkan 50 mL campuran Benzen dan Kloroform (1:1). Senyawa MMEO telah dideterminasi strukturnya menggunakan berbagai teknik spektroskopi dan telah terbukti menghambat signal GLI pada IC_{50} 4,1 µM dan tidak toksik terhadap sel kultur normal.



Gambar 1. Struktur sintetik 3'-metoksi-3'',4''(metilendioksi)–2,5 epoksilignan-4'-ol-6-on (MMEO)

Pemodelan molekul senyawa sintetik MMEO, menunjukkan sisi pengikatan dengan 2GLI dengan nilai skor PLANTS ® -70,13. Senyawa sintetik tersebut berikatan dengan asam amino Arg 162, Leu 184, Lys 188 dan Arg 183 dengan energi ikatan -2,5 kkal/mol. Studi farmakokinetik menunjukkan bahwa sintetik MMEO mengikuti model kompartemen tiga terbuka, setelah pemberian dosis tunggal senyawa MMEO terakumulasi dalam plasma dan ditoleransi dengan baik. Dari hasil uji hidrolisis *in vitro* dalam larutan dapar pH 1-8 suhu 37^{o}C yang dikondisikan sama dengan pH fisiologis cairan tubuh menggunakan UFLC, disimpulkan bahwa senyawa sintetik MMEO stabil secara kimia di dalam dapar HCl pH 1,2 dibandingkan di dalam media dapar asetat dan fosfat dengan waktu paruh 43,3 menit.

Senyawa sintetik MMEO (3'-metoksi-3",4"(metilendioksi)–2,5-epoksilignan-4'-ol-6-on) diperoleh dari hasil sintesis senyawa 3',6-dimetoksi-3",4"-(metilendioksi)-2,5-epoksilignan-4'-ol (DMEO) yang memiliki aktivitas anti kanker dengan mekanisme penghambatan signal Hh/GLI pada IC_{50} 4.1 µM. Senyawa ini memiliki karakteristik fisik berupa serbuk ringan dan halus, berwarna putih, tidak berbau, dan larut dalam methanol. Pada penelitian tahun pertama dilakukan formulasi nanokapsul senyawa sintetik MMEO dengan tujuan meningkatkan efisiensi penghantaran obat melalui peningkatan kelarutannya dalam air sehingga meningkatkan bioavailibilitasnya. Formulasi nanokapsul dapat meningkatkan kelarutan dan kestabilan obat serta dapat mengontrol pelepasan obat pada tempat kerjanya. Bahan pembentuk nanoenkapsulasi yang berukuran sekitar 50-500 nm dapat mengatasi penghalang biologi sehingga membantu proses permeasi dan difusi dalam pengambilan seluler.

Dalam penelitian ini digunakan pendekatan *Building up process* dengan metode emulsi difusi. Emulsi difusi merupakan suatu metode pembentukan nanokapsul melalui proses emulsifikasi pelarut jenuh air yang mengandung polimer dengan fase cair yang mengandung bahan penstabil. Penambahan sejumlah tertentu air ke dalam sistem menyebabkan pelarutnya berdifusi ke dalam fase eksternal yang menghasilkan agregasi polimer membentuk nanopartikel (Quintaar, 1996). Metode ini dipilih karena dapat digunakan pada senyawa yang bersifat polar maupun non polar, efisien, reprodusibel dan tidak memerlukan tekanan tinggi . Prinsip dari metode ini adalah bahwa tiap tetes emulsi menghasilkan nanokapsul yang terbentuk dari kombinasi antara pengendapan polimer dan fenomena antar muka selama difusi pelarut berlangsung. Akibatnya, difusi pelarut dari globul membawa molekul ke dalam fase cair, membentuk suspersaturasi lokal

dimana globul-globul atau agregat polimer terbentuk dan distabilkan dengan penambahan stabilizer. Salah satu faktor yang sangat berpengaruh terhadap pembentukan nanopartikel adalah polimer. Polimer adalah suatu molekul besar yang tersusun atas pengulangan unit molekul kecil. Pada penghantaran obat oral, polimer digunakan untuk melindungi zat aktif dari degradasi enzimatik, mengontrol pelepasan obat, memperbaiki kestabilan, dan meningkatkan bioavailibilitas zat aktif. Pada penelitian tahun pertama digunakan polimer Eudragit Rl yang merupakan kopolimer biokompatibel yang disintesis dari akrilik dan ester asam metakrilat. Polimer ini ditoleransi dengan baik oleh kulit dan telah digunakan dalam formulasi bentuk sediaan terutama matriks tablet sustained release dan tablet coating. Polimer ini juga telah digunakan dalam mikroenkapsulasi beberapa zat aktif. Eudragit RL tidak larut tapi permeabel terhadap air dan cairan pencernaan, bekerja dengan cara melepaskan obat dengan proses difusi.

Untuk menghasilkan nanopartikel yang baik diperlukan bahan penstabil. Bahan penstabil berguna untuk mencegah aglomerasi dan koalasens dari nanopartikel yang terbentuk selama proses penguapan dan penyimpanan. Bahan penstabil yang digunakan dalam penelitian ini adalah Polivinil Alkohol (PVA). PVA merupakan bahan penstabil yang diperoleh dari hidroisis polivinil asetat. Umumnya digunakan sebagai penstabil sediaan emulsi, peningkat viskositas untuk sediaan optalmik, dan bahan pembantu untuk sedian sustain release. PVA teradsorbsi pada permukaan nanopartikel sehingga menjadi barrier yang mencegah kontak antara partikel satu sama lain. Berdasarkan penelitian terlihat bahwa ketiga formula menunjukkan hasil yang hampir sama, yaitu serbuk nanokapsul yang berwarna putih, tidak berbau, dan higroskopis.

Rencana Target Capaian Tahunan

No	Jenis Luaran				Indikator Capaian	
	Kategori	Sub Kategori	Wajib	Tambahan	TS	TS + 1
1	Artikel Ilmiah dimuat di Jurnal	Internasional Bereputasi	V		Published	Published
		Nasional Terakreditasi		V	Tidak Ada	Tidak Ada
2	Artikel Ilmiah dimuat di Prosiding	Internasional Terindex		V	Sudah dilaksanakan	Sudah dilaksanakan
		Nasional		V	Tidak Ada	Tidak Ada
3	Invited Speaker dalam temu ilmiah	Internasional		V	Sudah dilaksanakan	Sudah dilaksanakan
		Nasional		V	Tidak Ada	Tidak Ada
4	Visiting Lecturer	Internasional		V	Sudah dilaksanakan	Sudah dilaksanakan
5	Hak Kekayaan Intelektual	Paten		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Paten Sederhana		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Hak Cipta		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Merk Dagang		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Rahasia Dagang		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Desain Produk Industri		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Indikasi Geografis		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Perlindungan Varietas Tanaman		V	Tidak Ada	Tidak Ada

No	Jenis Luaran				Indikator Capaian	
		Pelindungan Topografi		V	Tidak Ada	Tidak Ada
		Sirkuit Terpadu		V	Tidak Ada	Tidak Ada
6	Teknologi Tepat Guna			V	Tidak Ada	Tidak Ada
7	Model/Purwarupa/ Desain/Karya Seni/Rekayasa Sosial			V	Produk	Produk
8	Buku Ajar (ISBN)		V		Proses *editing*	Sudah Terbit
9	Tingkat Kesiapan Teknologi		V		3	3

(b) Tujuan Riset

Tujuan penelitian pada tahun kedua ini adalah (1) Melakukan pemodelan kinetik untuk memperoleh profil kinetika reaksi sistem penghantaran nanokapsul, nanosphere, nanoemulsi dan nanodispersi sintetik MMEO (2) Menentukan jalur metabolisme sediaan nanostruktur sintetik MMEO yang telah memiliki kestabilan fisik dan kualitas hantaran terbaik melalui bioassay mekanistik selular menggunakan sel tumor pankreas dan hewan uji, dengan analisis secara histologi dan Ultra Fast Liquid Chromatography (UFLC).

(c) Penerapan hasil kegiatan

Hasil riset diharapkan memiliki daya ungkit yang optimal untuk peningkatan jumlah produk senyawa sintetik dan peningkatan jumlah kandidat antikanker yang efektif. Hasil penelitian berupa produk nanostruktur sintetik MMEO yang optimal akan dipublikasikan pada 1 jurnal internasional. Pada tahun kedua ditargetkan penerbitan buku referensi tentang aplikasi metoda isolasi cepat berbasis target protein Glioma untuk studi sintesis dan kimia medisinal di perguruan tinggi selain 1 jurnal internasional sebagai luaran tambahan.

BAB 2. URAIAN KEGIATAN

(a) Peta Jalan Penelitian

Riset ini adalah kelanjutan riset dasar yang dilakukan sejak tahun 2010. Penemuan dan pencarian senyawa inhibitor signal Hh/GLI dari bahan alam telah dipublikasikan dalam 8 jurnal internasional. Pada tahun 2012 telah dikembangkan metode isolasi cepat berbasis target protein GLI untuk memperoleh senyawa bioaktif kandidat antikanker, dipublikasikan pada 2 jurnal internasional dan telah didaftarkan paten. Dari hasil penelitian 2012-2013, diperoleh senyawa baru 3',6-dimethoxy-3'',4''-(methylenedioxy)-2,5-epoxylignan-4'-ol (DMEO) dari tanaman asli Indonesia *Piper nigrum.* Pada tahun 2013 senyawa tersebut dimodifikasi strukturnya menghasilkan senyawa sintetik baru 3'-metoksi-3'',4''-(metilendioksi)-2,5-epoksilignan-4'-ol-6-on (MMEO) dan didaftarkan paten.

Penelusuran mekanisme kerja senyawa DMEO dan MMEO telah dipublikasikan pada 2 jurnal internasional. Profil farmakokinetik termasuk bioavailabilitas dan analisis hidrolisis *in vitro* senyawa sintetik MMEO telah dilaporkan dalam skema hibah ipteks Kemenristekdikti 2015, dipublikasikan pada jurnal Archiv der pharmazie (2016). Penelitian intensif senyawa sintetik inhibitor Glioma MMEO tersebut secara kontinyu dilakukan dalam rangka mencapai kemandirian produksi obat di Indonesia.

(b) Kegiatan akan dikerjakan

Riset ini direncanakan berlangsung dua tahun. Target tahun pertama telah tercapai, diantaranya: melakukan pemodelan nanostruktur lalu memformulasikannya dalam beberapa bentuk nanostruktur (nanokapsul, nanoemulsi dan nanodispersi). Luaran wajib dan luaran tambahan berupa publikasi dan prosiding internasional pun telah diperoleh. Target tahun kedua diantaranya adalah melakukan pemodelan kinetik menggunakan beberapa instrumen untuk memperoleh profil kinetik dari sediaan sintetik nanostruktur

Dari hasil formulasi, profil kestabilan fisik sediaan nanostruktur jangka pendek (<6 bulan penyimpanan) dan jangka panjang (>6 bulan penyimpanan) dievaluasi melalui determinasi pola XRD dan SEM. Telah dilakukan uji hidrolisis menggunakan berbagai dapar untuk mengetahui

kestabilan fisik dari senyawa sintetik MMEO. Data tersebut dapat melengkapi data profil fisikokimia sehingga pada tahun kedua pelaksanaan penelitian ini dapat dideterminasi penentuan kinetika penghantaran obat dalam tubuh. Target tahun kedua lainnya adalah menentukan jalur metabolisme sintetik MMEO dengan menginokulasikan berbagai jenis kultur sel kanker. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui dosis efektif senyawa sintetik MMEO dalam menghambat pertumbuhan tumor sekaligus menegakkan diagnosa berbasis analisis histopatologi untuk menetapkan profil molekuler MMEO sebagai inhibitor Glioma.

(c) Uraian tentang keterbaruan

Senyawa sintetik MMEO, sebagai derivat bahan alam DMEO dari *Piper nigrum*, merupakan senyawa baru yang berpotensi dikembangkan menjadi bahan baku obat antikanker penghambat glioma, terutama pada kasus-kasus pertumbuhan tumor stadium awal. Keterbatasan sumber daya alam menyebabkan penyediaan bahan obat sintetik berkontribusi besar dalam penemuan obat sebab proses eksplorasi tanpa eksploitasi bahan alam akan menjamin keberlanjutan dan sustainabilitas alam semesta.

Hasil riset diharapkan memiliki daya ungkit yang optimal untuk peningkatan jumlah senyawa sintetik antikanker di Indonesia. Oleh karena keterbaruan (originalitas)nya, hasil penetapan profil fisikokimia dan molekuler dari senyawa sintetik MMEO tersebut akan dipublikasikan pada 2 jurnal internasional dan 1 buku referensi. Publikasi dan produksi senyawa sintetik diharapkan memiliki daya ungkit yang besar terhadap kemajuan sains di tanah air dan kemandirian bangsa. Selain berpeluang untuk memperoleh Hak Kekayaan Intelektual (HKI).

BAB 3. METODE PENELITIAN

(a) Pendekatan Teoritik

Semua kanker bermula dari sel, yang merupakan unit dasar kehidupan tubuh. Untuk memahami kanker, sangat penting untuk mengetahui apa yang terjadi ketika sel-sel normal menjadi sel kanker. Tubuh terdiri dari banyak jenis sel. Sel-sel tumbuh dan membelah secara terkontrol untuk

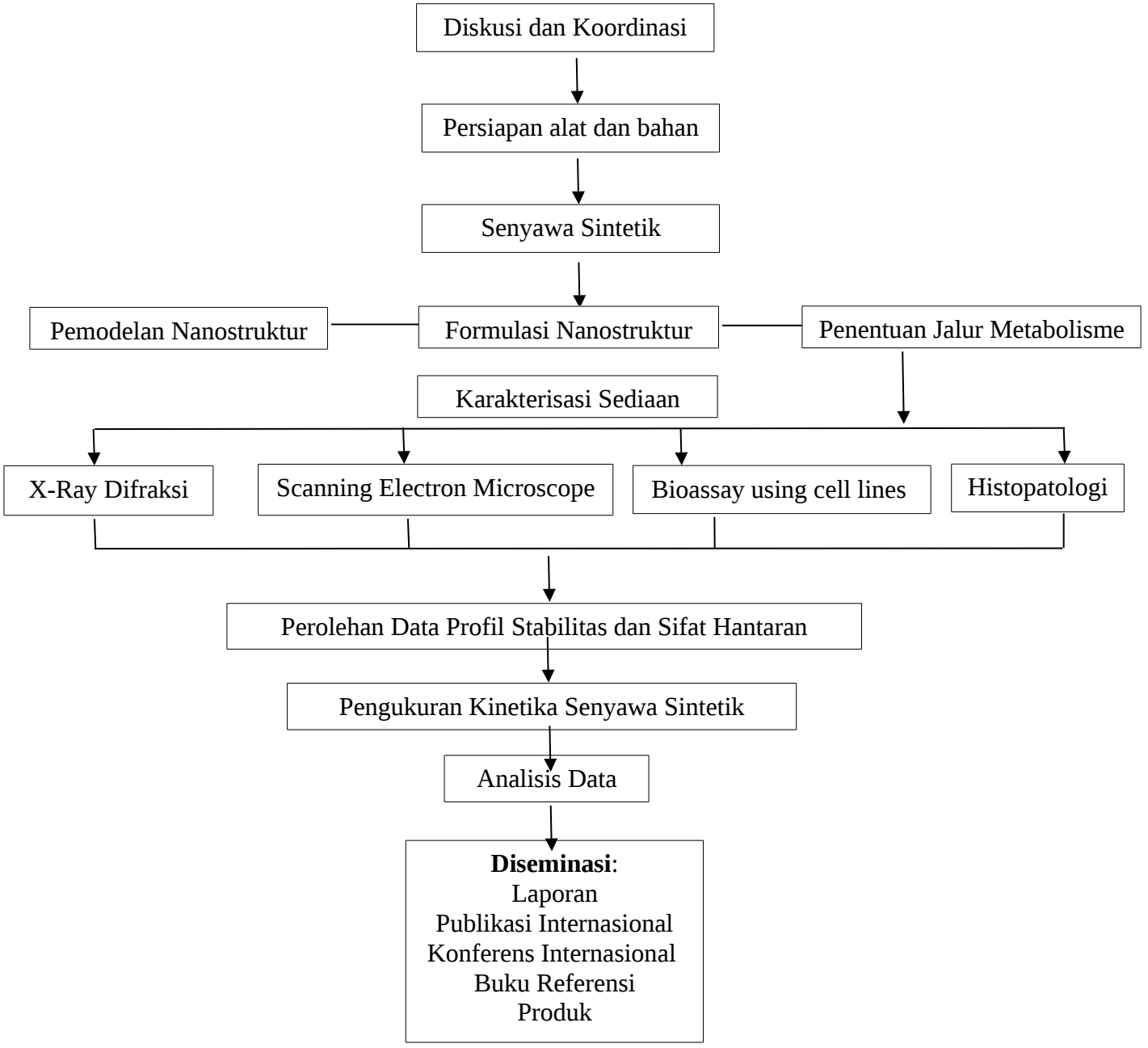
menghasilkan lebih banyak sel seperti yang dibutuhkan untuk menjaga tubuh sehat. Pertumbuhan tidak terkendali jika ada kerusakan atau mutasi pada DNA. Empat jenis gen yang bertanggung jawab untuk proses pembelahan sel yaitu onkogen yang mangatur proses pembahagian sel, gen penekan tumor yang menghalang dari pembahagian sel, *suicide gene* yang mengontrol apoptosis dan gen DNA-perbaikan menginstruksikan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak.

Beberapa signal penyebab kanker diantaranya *TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)*, dan *Hedgehog*. Signal *Hedgehog* ini mengambil nama dari ligan polipeptida, suatu signal molekul antar sel disebut juga *Hedgehog (Hh)* yang ditemukan pada *Drosophila*. *Hh* adalah salah satu produk segmen dari gen polaritas *Drosophila*, yang terlibat dalam membangun embrio. Signal mula-mula mengikat ligan protein Hh pada membran reseptor *PTCH*. Ikatan ini akan menekan aktivitas *Proto-oncogen-Smoothened (SMO)* dan memicu pelepasan Gen glioma (GLI). Kelebihan GLI akan menyebabkan karsinoma, medula blastoma, kanker pankreas, kanker prostat. Sehingga GLI target protein digunakan sebagai obat penemuan antikanker.

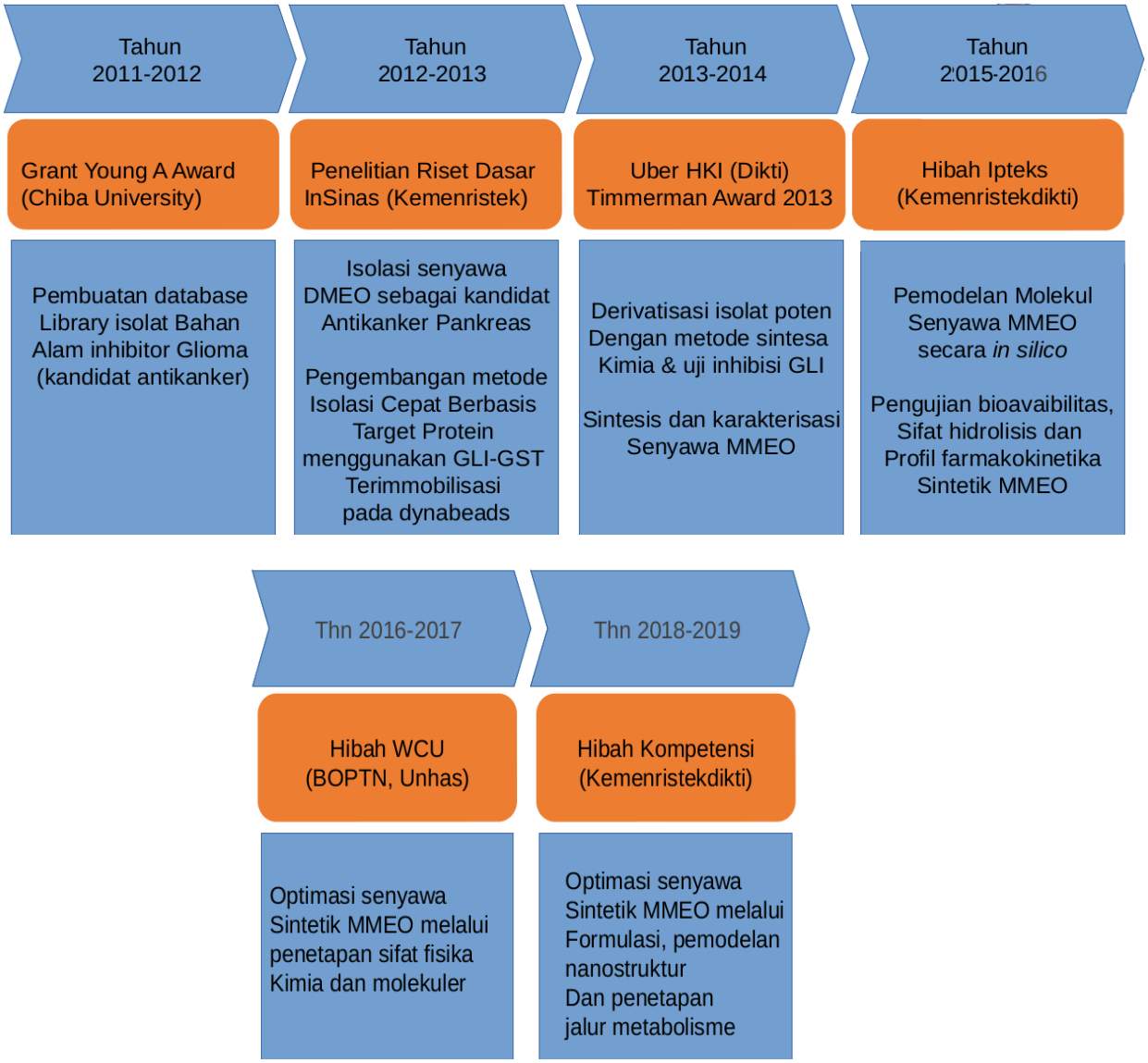
Penelitian oleh Rifai, *et al* sejak tahun 2010 telah menghasilkan beberapa kandidat antikanker inhibitor Glioma dari bahan alam. Hasil proses modifikasi struktur terhadap senyawa poten telah dilakukan sejak tahun 2013 dimana senyawa sintetik MMEO adalah kandidat terbaik. Proses identifikasi, karakterisasai dan optimasi berlangsung sejak tahun 2013. Optimasi selanjutnya berupa pemodelan nanostruktur untuk memperbaiki kestabilan fisik dan sifat hantaran MMEO sekaligus penentuan formulasi dan jalur metabolisme. Optimasi tersebut diperlukan untuk menjamin efektivitas dan efikasi senyawa sintetik MMEO sebagai penghambat (inhibitor) glioma.

Kegiatan penelitian ini meliputi diskusi, eksperimental laboratorium meliputi pengukuran, analisis data, diseminasi hasil penelitian yang meliputi pembuatan laporan, penulisan publikasi ilmiah dan penerbitan buku ajar dalam tahun kedua. Sistematika kegiatan pencapaian tujuan akhir ditunjukkan oleh diagram kegiatan di bawah ini:

DIAGRAM TAHAPAN KEGIATAN



Fishbone Roadmap Penelitian



Susunan Organisasi Tim Peneliti/Pelaksana dan Pembagian Tugas

No	Nama/ NIDN	Instansi Asal	Bidang Ilmu	Alokasi Waktu (Jam/Minggu)	Uraian Tugas
1.	Yusnita Rifai/ 0017117505	Universitas Hasanuddin	Kimia Farmasi	10	Mengkoordinasikan seluruh kegiatan riset dan menyiapkan manuskrip untuk jurnal internasional
2.	Tasrief Surungan/ 0022026702	Universitas Hasanuddin	Fisika	6	Melakukan karakterisasi stabilitas fisik dan sifat hantaran
3	Risfah Yulianty/ 0016077803	Universitas Hasanuddin	Analisis Farmasi	6	Melakukan analisis jalur metabolisme

(b) Jadwal Penelitian

No	Kegiatan	Waktu Pelaksanaan (Bulan ke) Tahun Kedua									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Penentuan jalur metabolisme melalui Analisis histopatologi										
2	Penentuan Kinetika Reaksi senyawa MMEO										
3	Pemodelan Kinetika senyawa MMEO										
4	Publikasi internasional/Draft Buku Referensi										

DAFTAR PUSTAKA

1. Ruiz, A. A.; Sanchez, P,; Dahmane, N. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 361-372.
2. Rubin, L. L.; de Sauvage, F. J. *Nat. Rev. Drug Disc*. **2006**, *5*, 1026-1033.
3. Thayer, S. P.; di Magliano, M. P.; Heiser, P. W.; Nielsen, C. M.; Roberts, D. J.; Lauwers, G. Y.; Qi, Y. P.; Gysin, S.; Fernández-del Castillo, C.; Yajnik, V.; Antoniu, B.; McMahon, M.; Warshaw, A. L.; Hebrok, M. *Nature* **2003**, *425*, 851-856.
4. Sanchez, P.; Hernandez, A. M.; Stecca, B.; Kahler, A. J.; De Gueme, A. M.; Barrett, A.; Beyna, M.; Datta, M. W.; Datta, S.; Ruiz i Altaba, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12561-12566.
5. Peukert, S.; Miler-Moslin, K. ChemMedChem **2010**, *5*, 500-512.
6. Kinzler, K. W., Vogelstein, B. *Mol. Cell. Biol*. **1990**, *10*, 634-642.
7. Aza-Blanc, P.; Lin, H. Y.; Ruiz i Altaba, A.; Konberg, T. B. Development **2000**, *127*, 4293-4301
8. Rifai, Y.; Arai, M. A.; Ishibashi, M.; 3',6-Dimethoxy-3'',4''-Methylenedioxy-2,5-Epoxylignan-4'-ol Inhibited Glioma-Associated Oncogene, Biomolecular Research and Therapeutics, 2014; 3(3), 100017.
9. Rifai, Y. A New Method for Fast Isolation of GLI Inhibitory Compounds, International Journal of Pharma Research & Review, 2012, 1 (8), 28-30.
10. Rifai, Y.; Aswad, M.; Subehan. A New Lignan from *Piper nigrum* Fruits, International Journal of Chemical and Analytical Science, 2012, 3(10), 1585-1586.
11. Rifai, Y.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. Acoschimperoside P, 2-acetate: a Hedgehog signaling inhibitory constituent from *Vallaris glabra*, J. Nat. Med. 2011, 65, 629-632.
12. Rifai, Y.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. New Hedgehog/GLI signaling inhibitors from *Excoecaria agallocha*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 718-722.
13. Shintani, A.; Toume, K.; Rifai, Y.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. A bisindole alkaloid with hedgehog signal inhibitory activity from the myxomycete *Perichaena chrysosperma*, J.

Nat. Prod. 2010, 73, 1711-1713.

14. Rifai, Y.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M, Terpenoids and flavonoid glycoside from *Acacia pennata* as Hedgehog/GLI-mediated transcriptional inhibitors, J. Nat. Prod. 2010, 73, 995-997

15. Garber K, *From Human to Mouse and Back*: "Tumorgraft" Models Surge in Popularity, Available from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on September 25, 2012, 6-7.

LAMPIRAN 1. BIODATA PENGUSUL

A. BIODATA KETUA PENGUSUL

Nama	YUSNITA RIFAI S.Si, Apt, M.Biotech, Ph.D
NIDN/NIDK	0017117505
Pangkat/Jabatan	-/Lektor Kepala
E-mail	yusnita@fmipa.unhas.ac.id
ID Sinta	6016081
h-Index	5

Publikasi di Jurnal Internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	Synthesis, Molecular Mechanism and Pharmacokinetic Studies of New Epoxy Lignan-Based Derivatives		Archiv der Pharmazie , 2016, 349, 11, 0365-6233, 1521-4184	http://onlinelibrary
2	3 ',6-Dimethoxy-3 '',4 ''-Methylenedioxy-2,5-Epoxylignan-4 '-ol Inhibited Glioma-Associated Oncogene		J Biomol Res Ther, 2014, 3, 3, 2167-7956	http://dx.doi.org/10
3	3?,6-Dimethoxy-3??,4??-Methylenedioxy-2,5-Epoxylignan-4?-ol Inhibited Glioma-Associated Oncogene		Biomolecular Research & Therapeutics - OMICS International, 2014, 3, 3, 2167-7956	http://www.omicsgrou
4	Phytochemical investigation of the active constituents from Caesalpinia sappan on stimulation of osteoblastic cells		Plant Biotechnology, 2014, 31, 5, 1467-7652	http://DOI: 10.5511/
5	The Characterization and Anti-Osteoporotic Activity of Sappan Ligum (Caesalpinia Sappan l.) Extracts		International Journal of Phytomedicine, 2013, 5, 1, 0000-0000	repository.unhas.ac.
6	A New Method For Fast Isolation of GLI Inhibitory Compounds		International Journal Pharma Research and Review, 2012, 1, 8, 2278-6074	repository.unhas.ac.

Publikasi di Jurnal Nasional Terakreditasi Peringkat 1 dan 2

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)

Prosiding seminar/konverensi internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)

Buku

No	Judul Buku	Tahun Penerbitan	ISBN	Penerbit	URL (jika ada)
1	Bunga Rampai Forum Peneliti Muda Indonesia 2017	2017	978-602-5417-37-5	ITB PRESS	-

Perolehan KI

No	Judul KI	Tahun Perolehan	Jenis KI	Nomor	Status KI (terdaftar/granted)	URL (jika ada)
1	Senyawa sintetik 3'-metoksi-3",4"-(metilendioksi)-2,5-epoksilignan-4-ol'-6-0n dan efektivitasnya sebagai kandidat antikanker penghmbat glioma	2013	Paten		Terdaftar	-
2	Senyawa sintetik 3'-metoksi - 3",4"-(metilndioksi) -2,5-epoksilignan -4-0l'-6-on dan efektifitasnya sebagai kandidat antikanker penghambat glioma	2014	Paten		Terdaftar	-
3	Senyawa sintetik 3'-metoksi - 3",4"-(metilndioksi) -2,5-epoksilignan -4-0l'-6-on dan efektifitasnya sebagai kandidat antikanker penghambat glioma	2016	Paten	42961	Granted	-

B. ANGGOTA PENGUSUL 1

Nama	Dr. Drs TASRIEF M.Sc.
NIDN/NIDK	0022026702
Pangkat/Jabatan	-/Lektor Kepala
E-mail	tasrief@unhas.ac.id
ID Sinta	6002967
h-Index	4

Publikasi di Jurnal Internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	Search for the Heisenberg spin glass on rewired cubic lattices with antiferromagnetic interaction		Journal of Physics: Conference Series (JPCS) , 2016, 759, 1, 1742-6588, 1742-6596	http://iopscience.io
2	Spin glass behavior of the antiferromagnetic Heisenberg model on scale free network		Journal of Physics: Conference Series (JPCS) , 2016, 640, 1, 1742-6588, 1742-6596	http://iopscience.io
3	Spin glass behavior of the antiferromagnetic Heisenberg model on scale free network		Journal of Physics: Conference Series, 2015, 640, 2015, 1742-6596.	http://iopscience.io

Publikasi di Jurnal Nasional Terakreditasi Peringkat 1 dan 2

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)

Prosiding seminar/konverensi internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)

Buku

No	Judul Buku	Tahun Penerbitan	ISBN	Penerbit	URL (jika ada)

Perolehan KI

No	Judul KI	Tahun Perolehan	Jenis KI	Nomor	Status KI (terdaftar/granted)	URL (jika ada)

C. ANGGOTA PENGUSUL 2

Nama	Dr RISFAH YULIANTY S.Si, Apt, M.Si
NIDN/NIDK	0016077803
Pangkat/Jabatan	-/Lektor
E-mail	risfah@yahoo.com
ID Sinta	6016946
h-Index	0

Publikasi di Jurnal Internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	Chemopreventive properties of curcumin analogues, hexagamavunone-0 and gamavutone-0, in rat colorectal cancer model		Tropical Journal of Pharmaceutical Research , 2017, 16, 9, 1596-5996;1596-9827	https://www.ajol.inf
2	Isolation and Antibacterial Activity of Endophytic Fungi From Melochia umbellata (Houtt)		Journal of Pure and Applied Microbiology, 2017, 11, 3, 0973-7510	http://www.microbiol

Publikasi di Jurnal Nasional Terakreditasi Peringkat 1 dan 2

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)

Prosiding seminar/konverensi internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)

Buku

No	Judul Buku	Tahun Penerbitan	ISBN	Penerbit	URL (jika ada)

Perolehan KI

No	Judul KI	Tahun Perolehan	Jenis KI	Nomor	Status KI (terdaftar/granted)	URL (jika ada)

LAMPIRAN 3. BUKTI PEROLEHAN KI

PERSETUJUAN USULAN

Tanggal Pengiriman	Tanggal Persetujuan	Nama Pimpinan Pemberi Persetujuan	Sebutan Jabatan Unit	Nama Unit Lembaga Pengusul
23 Oktober 2018	24 Oktober 2018	Dr. Drs ANDI ALIMUDDIN UNDE M.Kom	KETUA	LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT