

Review Artikel

Studi Literatur : Kandidat Obat Baru dan Target Kerja Obat Penyakit *Systemic Lupus Erythematosus*

Audi Ichsani Aribowo^{1*}, Lestari Mahardika Urbaningrum¹, Cantika Nurul Sa'adah¹, Bunga Nur Annisa¹, Nena Vauziah Sary^{1*}, Christina Febiola Lubis¹, Lina Nurfadhila¹, Marsah Rahmawati Utami¹,

*Email : 1910631210059@student.unsika.ac.id

¹Universitas Singaperbangsa Karawang

Abstrak

Latar Belakang: *Systemic lupus erythematosus* (SLE) ialah penyakit dengan kerusakan pada sistem kekebalan tubuh, terutama dalam imunitas seluler dan humoral. SLE terjadi pada individu dengan predisposisi genetik, terutama pada gen HLA yang dipicu oleh faktor lingkungan. Pada kebanyakan kasus, SLE muncul akibat efek dari banyak varian gen. Ada banyak golongan obat yang biasa digunakan untuk pengobatan SLE seperti kortikosteroid, immunosupresan, NSAID, atau antibodi monoklonal spesifik yang diarahkan terhadap reseptor permukaan sel atau sitokin. Tujuan: memberikan gambaran dan informasi terkini tentang kandidat obat baru dan target kerja obat penyakit lupus. Metode: studi tinjauan pustaka dari Google Scholar, *Science Direct*, dan *PubMed* dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil target kerja obat tersebut melalui tiga jenis penelitian berupa *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Berdasarkan tinjauan pustaka yang sudah dilakukan, terdapat beberapa target kerja obat pada penyakit lupus/SLE yaitu reseptor PI3K δ , Enzim NF- κ B inducing kinase, IFN- γ , IL-3, TNF- α , TP53, VEGFA, IL6, CD4, CCR1, JAK2, XRCC5, XRCC6, RB1, MYC, TP53, IL-1 alpha, IL-5, IL-6, IL-17, Limfotoksin-alpha, IL-21, TLR7, TLR9, CAPS3, STAT3, STAT1, IFN α , Fc γ R2A, CD22, CD20. Lalu untuk hasil beberapa kandidat obat baru terdapat pada ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum*, *curcumin*, Langchuangding, *Hedyotis diffusa Willd.*, dan BIIB059. Semua target atau kandidat senyawa pengobatan lupus yang diteliti memiliki hasil yang baik untuk pengobatan lupus.

Kata Kunci : Kandidat Obat Baru, Target Kerja Obat, dan *Systemic Lupus Erythematosus*.

New Drug Candidates and Targets for Systemic Lupus Erythematosus Drug Action: Literature Review

Abstract

Background: *Systemic lupus erythematosus* (SLE) is a disease with damage to the immune system, especially in cellular and humoral immunity. SLE occurs in individuals with a genetic predisposition, especially in HLA genes that are triggered by environmental factors. In most cases, SLE results from the effects of multiple gene variants. There are many classes of drugs commonly used for the treatment of SLE such as corticosteroids, immunosuppressants, NSAIDs, or specific monoclonal antibodies directed against cell surface receptors or cytokines. Aim: to provide an overview and up-to-date information about new drug candidates and disease drug targets lupus. Method: a literature review from Google Scholar, *Science Direct*, and *PubMed* with inclusion and exclusion criteria. The target results of the drug work through three types of research namely *in vivo*, *in vitro*, and *in silico*. Based on the literature review that has been done, there are several targets of drug action in lupus/SLE, namely PI3K δ receptors, NF- κ B enzymes inducing kinase, IFN- γ , IL-3, TNF- α , TP53, VEGFA, IL6, CD4, CCR1, JAK2, XRCC5, XRCC6, RB1, MYC, TP53, IL-1 alpha, IL-5, IL-6, IL-17, Limfotoksin-alpha, IL-21, TLR7, TLR9, CAPS3, STAT3, STAT1, IFN α , Fc γ R2A, CD22, CD20. Then for the results of several new drug candidates there are *Bryophyllum pinnatum*, *curcumin*, Langchuangding, *Hedyotis diffusa Willd.*, and BIIB059. All the studied targets or candidate compounds for the treatment of lupus have good results for the treatment of lupus.

Keywords: Drug Action Target, New Drug, and *Systemic Lupus Erythematosus*.

Pendahuluan

Systemic lupus erythematosus (SLE) ialah penyakit autoimun yang biasanya menyerang wanita pada masa kehamilan. Kerusakan pada sistem kekebalan tubuh, terutama dalam imunitas seluler dan humoral.¹ Penyakit ini merupakan penyakit yang berulang, dan kambuh, dan banyak organ yang terlibat, termasuk kulit, ginjal dan articulation.²

Umumnya penyakit ini terjadi pada ras Afrika, Afro-Karibia, Pribumi Amerika, Asia, dan Asia Timur.¹ Prevalensi dan insidensi tertinggi dari LES di seluruh dunia, ditemukan pada amerika Utara sebesar 241/100.000 penduduk dan 23,2/100.000 penduduk/tahun. Di Indonesia, tidak terdapat pendataan prevalensi dalam skala nasional, tetapi data kunjungan pasien Pada beberapa rumah sakit rujukan di indonesia menunjukkan adanya peningkatan yaitu 17,9-27,2% (tahun 2015), 18,7%-31,5% (tahun 2016), dan 30,3-58% (tahun 2017).³

Lupus Eritematosus Sistemik terjadi pada individu dengan predisposisi genetik, terutama pada gen HLA, yang dipicu oleh faktor lingkungan. pada kebanyakan kasus, LES muncul akibat efek dari banyak varian gen, namun penyakit ini dapat berkembang

dari defisiensi satu gen, Seperti complement component 1q (C1q) Subcomponent A (C1QA), C1QB, C1QC, Three-prime repair exonuclease 1 (TREX1), atau deoxyribonuclease 1-like 3 (DNASE1L3). [6] Abnormalitas sistem imun innate juga berperan penting dalam Patogenesis LES, yaitu dengan melepaskan inflamasi Sitokin, sehingga terjadi aktivasi sel T dan sel B yang autoreaktif. Kemudian terjadi produksi autoantibodi yang merusak sel.³

Produksi sitokin proinflamasi dan kemokin adalah penyebab utama SLE. Diketahui bahwa Serum pasien lupus nephritis menunjukkan peningkatan dalam interferon alfa, sitokin proinflamasi. Interferon alfa (IFN- α) memainkan peran penting dalam SLE. Bukti klinis menunjukkan bahwa 99% lupus neonatal disebabkan karena peningkatan ekspresi interferon alfa. Tipe I interferon terlibat dalam mekanisme pertahanan selama menempel virus, membantu dalam aktivasi sel B dan antibodi produksi.¹

Ada banyak golongan obat yang biasa digunakan untuk pengobatan SLE, seperti kortikosteroid, immunosupresan, obat antiinflamasi nonsteroid, atau antibodi monoklonal spesifik yang diarahkan

terhadap reseptor permukaan sel atau sitokin.³ Namun demikian, sifat multifaktorial dan etiologi yang tidak jelas dari penyakit ini berkaitan dengan tidak adanya pengobatan yang efisien. Dalam dekade terakhir, meluasnya penggunaan teknologi seperti ekspresi gen *microarrays* telah memungkinkan akses ke koleksi besar database ekspresi gen yang dapat dimanfaatkan untuk berbagai aplikasi. Dalam konteks ini, analisis *repurposing* obat in-silico berdasarkan data ekspresi gen memungkinkan kita untuk mengidentifikasi aplikasi terapeutik baru untuk obat yang digunakan dalam terapi lain.⁴

Sehingga penulis membuat artikel review mengenai kandidat obat baru dan target kerja obat yang menyerang penyakit SLE. Adapun tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk memberikan gambaran dan informasi terkini tentang kandidat obat baru dan target kerja obat penyakit lupus.

Metode Penelitian

Studi literatur dilakukan dengan menggunakan metode pencarian artikel di Google Scholar, *Science Direct*, dan *PubMed* dengan kata kunci 'lupus', 'drug discovery', 'drug action target' antara tahun 2012-2022 (naskah publikasi 10 tahun terakhir). Kriteria inklusi pada penelitian adalah artikel penelitian yang relevan dengan judul yang dipublikasikan selama 10 tahun terakhir. Sementara kriteria eksklusi pada penelitian kali ini adalah artikel yang tidak relevan dengan judul, artikel review, dan artikel yang tidak memiliki DOI. Hasilnya diperoleh 21 artikel yang relevan dengan judul penelitian.

Hasil

Berikut hasil peninjauan pustaka dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Referensi	Jenis Penelitian	Target Kerja Obat/Senyawa Obat	Kesimpulan
Scuron <i>et al</i> , 2021(5)	In vivo (mencit)	Reseptor PI3K δ	Reseptor PI3K δ dapat menormalkan jumlah sel B autoreaktif dan menurunkan kadar autoantibodi, yang dapat menyebabkan perbaikan gejala lupus.
Toro- Dominguez <i>et al</i> , 2017 (4)	In-silico Drug Repurposing Analysis	Semua reseptor patologis lupus.	PI3K dan mTOR merupakan kandidat yang baik dan penghambat jalur pensinyalan (<i>pathway</i>) PI3K sebagai opsi pengobatan potensial.
Hadi <i>et al</i> , 2021(6)	In-Silico Docking	<i>Asquisqualic acid</i> , <i>arachidonic acid</i> , <i>linoleic</i>	Senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor NF- κ B secara komputasi

Referensi	Jenis Penelitian	Target Kerja Obat/Senyawa Obat	Kesimpulan
	(Autodock)	<i>acid</i> , rutin dan <i>methyl urasolate</i>	adalah rutin
Brightbill <i>et al</i> , 2018 (7)	In-vitro dan In-vivo (mencit)	Enzim NF- κ B <i>inducing kinase</i>	Data menunjukkan bahwa penghambatan NIK (NF- κ B <i>inducing kinase</i>) adalah pendekatan terapeutik yang potensial untuk SLE.
Abdoel <i>et al</i> , 2012 (8)	In-vitro	LAT (<i>linker for activation of T cells</i>)	Terjadi penurunan sel T lupus diduga karena lokalisasi abnormal LAT (<i>linker for activation of T cells</i>) yang berakibat pada degradasi LAT yang dibutuhkan untuk aktivasi MAPK sel T lupus.
Mustafa <i>et al</i> , 2021 (9)	In-silico docking (MOE & HADDOCK)	20 peptida antiinflamasi yang diturunkan dari tumbuhan dan hewan.	Di antara dua puluh peptida yang di- <i>docking</i> , peptida DEDTQAMMPFR menunjukkan interaksi pengikatan terbaik dan validasi energi paling baik dengan asam amino aktif yaitu protein IFN- γ di kedua docking. Bergantung pada hasil ini, peptida ini dapat digunakan sebagai kandidat obat potensial untuk menargetkan protein IFN- γ , IL-3, dan TNF- α untuk mengontrol kejadian inflamasi pada penderita SLE.
Rodgers <i>et al</i> , 2015 (10)	In-vivo (mencit)	Analog molekul kecil (AMK) yang didasarkan pada PC (fosforilkolin) aktif ES-62.	AMK 11a dan 12b menekan perkembangan ANA (<i>antinuclear antibody</i>) dan proteinuria. Hal ini menandakan penurunan ekspresi MyD88 oleh sel ginjal dan ini dikaitkan dengan penurunan produksi IL-6, sebuah sitokin yang menjanjikan sebagai target terapi untuk kondisi ini.
Furie <i>et al</i> , 2019 (11)	In-vivo (uji klinis pada manusia)	BIIB059, mAb yang mengikat antigen DC darah 2 (ADCD2)	Dosis tunggal BIIB059 dinyatakan memiliki profil keamanan dan PK yang menguntungkan. Pemberian BIIB059 pada pasien SLE menurunkan ekspresi gen respons IFN dalam darah, menormalkan ekspresi MxA, mengurangi infiltrat imun pada lesi kulit, dan menurunkan skor CLASI-A.
Handono <i>et al</i> , 2017 (12)	In-vitro (mencit)	Ekstrak etanol daun <i>B. pinnatum</i>	Penelitian in vitro ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun <i>B. pinnatum</i> menurunkan persentase maturasi, meningkatkan persentase apoptosis, dan menurunkan ekspresi NF- κ B p65 sel B mencit BALB/c dengan LES secara signifikan.

Maya, 2020 (13)	In-vitro (mencit)	Ekstrak daun <i>Bryophyllum pinnatum</i>	Ekstrak daun <i>Bryophyllum pinnatum</i> terbukti menurunkan jumlah sel B matur, namun tidak terbukti menurunkan kadar anti-dsDNA pada mencit BALB/c pada model lupus bunting.
Kang <i>et al</i> , 2021 (14)	In Silico Molekular Docking (Autodock)	TP53, VEGFA, dan IL6/Curcumin.	Curcumin berpotensi sebagai senyawa obat dengan tiga target gen potensial teratas yang diurutkan berdasarkan interaksi protein target yaitu TP53, VEGFA, dan IL6.
Noor dan Assiri, 2021 (15)	In Silico Drug Reporpusing approach (Semantic WEB)	CD4, CCR1, JAK2, XRCC5, XRCC6, RB1, MYC, TP53, IL-1 alpha, IL-5, IL-6, IL-17, dan Limfotoksin-alpha (LT-alpha, LTA).	Terdapat empat jalur yang berpotensi dalam pengobatan SLE diantaranya jalur respon inflamantori, polarisasi sel T, hematopoiesis dan telomere.
Zhou <i>et al</i> , 2021 (16)	In Vivo (Tikus)	IL-21, TLR7, dan TLR9.	Sel B berpotensi sebagai target terapi.
Li <i>et al</i> , 2022 (17)	In Vitro (Mencit) & Molekular Docking (Autodock)	CAPS3/Langchuangding (LCD).	Langchuangding berpotensi sebagai obat SLE terbukti dapat menghambat proliferasi Sel T, dengan cara aktivasi CASP3 yang menginduksi aktivasi sel T apoptosis.
Lai <i>et al</i> , 2021 (2)	In Vivo (Tikus) & Molekular Docking (Autodock)	STAT3/ <i>Hedyotis diffusa Willd</i>	<i>Hedyotis diffusa Willd</i> merupakan herbal yang berpotensi mengobati SLE dengan target protein STAT3.
Zhuang <i>et al</i> , 2022 (18)	In Silico Molekular Docking (Autodock)	Semua reseptor/ Zhi Bai Di Huang Pill (ZBDHP)	ZBDHP berpotensi dalam mengobati SLE dengan multi-jalur dan multi-reseptor.
Yao <i>et al</i> , 2020 (19)	In Silico Molekular Docking (Autodock)	STAT1/Proscillardin	Teradapat potensi efek terapeutik dari proscillardin yang ditunjukkan dari hasil docking dengan membentuk empat ikatan hydrogen dengan domain SH2 dari transduksi sinyal dan aktivator STAT1.
Thobias <i>et al</i> , 2015 (1)	In Silico Molekular Docking (Autodock)	IFN α dan Fc γ R2A/ ZINC94773831	ZINC94773831 (1- [[[(3-fluoro-4-nitro-phenyl) methylamino] methyl] cyclohexanol) berpotensi sebagai inhibitor baru dengan target reseptor IFN α dan Fc γ R2A.
Wang <i>et al</i> , 2020 (20)	In Vivo (Tikus)	Chaperone-mediated autophagy (CMA)	Chaperone-mediated autophagy (CMA) berpotensi sebagai target kerja obat lupus
Rossi <i>et al</i> , 2014 (21)	Ex Vivo	CD22/CD20	Anti-CD22/CD20 berpotensi sebagai antibodi spesifik dalam pengobatan SLE
Handono <i>et al</i> , 2022 (22)	In Vivo (Mencit)	CD8 ⁺ CD28 ⁻ dan CD4 ⁺ CD28 ⁻ T cells/Ekstrak daun manga (MLE)	MLE berpotensi mengobati SLE dengan target CD8 ⁺ CD28 ⁻ dan CD4 ⁺ CD28 ⁻ T cells.

Pembahasan

Jurnal ini berisikan review keberhasilan pengobatan lupus, baik target

pengobatan maupun senyawa obat baru. Ada beberapa senyawa dan target dalam pengobatan lupus dengan berbagai metode penelitian. *Systemic lupus erythaematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun multisistem yang melibatkan kulit, persendian, tendon, ginjal dan berbagai organ lainnya. Reseptor Phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) adalah keluarga enzim yang memulai jalur pensinyalan sel yang penting melalui fosforilasi gugus hidroksil 3' bebas pada fosfoinositida. PI3K δ merupakan kelas IA dari subunit katalitik PI3K yang diaktifkan oleh reseptor tirosin kinase (RTK). Aktivasi PI3K δ yang menyimpang menjadi peran penting dalam patogenesis penyakit inflamasi dan autoimun yang didorong oleh sel B yang tidak teratur dan produksi autoantibodi. Keberadaan antibodi self-reaktif adalah salah satu kriteria diagnostik penyakit inflamasi dan autoimun, seperti SLE dan SS. Hasil dari studi SLE peneliti menyatakan bahwa peran PI3K δ penghambatan jalur dalam menormalkan jumlah sel B autoreaktif dan menurunkan kadar autoantibodi, yang dapat menyebabkan perbaikan gejala lupus. Selain disregulasi sel B, infiltrasi ginjal

oleh makrofag telah terlibat dalam perkembangan glomerulonefritis.⁵

Serupa dengan penelitian Toro-Dominguez *et al.*, (2017), reseptor PI3K merupakan kandidat yang baik dalam analisis pengayaan target, karena seperangkat penghambat PI3K. Inhibitor PI3K telah dilaporkan memperbaiki efek SLE dan gangguan autoimun lainnya pada model hewan. Selain itu, Mtor (*Mechanistic target of rapamycin*) juga ditemukan sebagai target yang diperkaya secara signifikan terkait dengan penghambat mTOR seperti NVP-BEZ235, AZD8055, TGX115, atau Ku0063794. Bukti eksperimental terbaru menunjukkan bahwa mTOR dalam inhibitor dapat memberikan strategi terapi baru untuk pengobatan pasien SLE. Memang, PI3K dan mTOR bertindak dalam kaskade pensinyalan yang sama mempromosikan jalur pensinyalan interferon dan sitokin. Berdasarkan hasil, PI3K dan mTOR dianggap sebagai kandidat yang baik dan penghambat jalur pensinyalan PI3K sebagai opsi pengobatan potensial yang cukup menarik untuk dieksplorasi lebih lanjut, meskipun peneliti menjelaskan target lain yang juga dapat dievaluasi lebih lanjut

untuk menguji efeknya dalam meningkatkan fenotipe SLE, seperti PKC, MAPK, atau kinase spesifik lainnya.⁴

Berdasarkan metode docking, pada penelitian Hadi *et al.*, (2021) yang dimulai dengan mencari kandungan kimia dari *C. indicum*. Berdasarkan penelusuran pustaka, didapatkan 5 senyawa untuk diidentifikasi senyawa inhibitor NF- κ B secara komputasi yaitu *asquisqualic acid*, *arachidonic acid*, *linoleic acid*, rutin dan *methyl urasolate*. Rutin memiliki skor docking yang bagus, ini juga berkorelasi dengan aksi antinflamasi melalui mekanisme penurunan produksi nitrit oxide (NO) dan TNF α pada neutrophil dengan konsentrasi 100 μ M. Sehingga disimpulkan bahwa senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor NF- κ B secara komputasi adalah rutin.⁶

Pada penelitian lain, untuk menentukan target obat pada pengobatan SLE digunakan metode analisis docking dan skor-S dari peptida terpilih. Dalam pendekatan pertamanya, peptida DEDTQAMMPFR menunjukkan interaksi yang kuat dengan asam amino aktif dari protein reseptor IFN- γ (S-skor -11,31) dan TNF- γ (S-skor 8,20).⁹ Pada penelitian Kang *et al.*, (2021) mengenai Curcumin, melalui jaringan interaksi target,

menemukan 36 target potensial seperti yang dijelaskan dalam hasil; ada 16 target (Tumor protein p53 (TP53), Vascular endothelial growth factor A (VEGFA), Interleukin 6 (IL6), Tumor necrosis factor (TNF), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Caspase 3 (CASP3), Estrogen receptor 1 (ESR1), Matrix metalloproteinase 9 (MMP9), Cyclin D1 (CCND1), Transforming growth factor beta 1 (TGFB1), Interleukin 1 beta (IL1B), C-X-C motif chemokine ligand 8 (CXCL8), Fibroblast growth factor 2 (FGF2), SRC protooncogene, nonreceptor tyrosine kinase (SRC), Matrix metalloproteinase 2 (MMP2), dan Serpin family E member 1 (SERPINE1)) dengan tingkat konektivitas lebih besar dari median. Disimpulkan bahwa curcumin berpotensi sebagai senyawa obat dengan tiga target gen potensial teratas yang diurutkan berdasarkan interaksi protein target yaitu TP53, VEGFA, dan IL6.¹⁴ Penelitian lain, dengan CAPS3/Langchuanqing (LCD) sebagai potensi obat, didapatkan bahwa Langchuanqing berpotensi sebagai obat SLE terbukti dapat menghambat proliferasi Sel T, dengan cara aktivasi CASP3 yang menginduksi aktivasi sel T apoptosis.¹⁴

Pada penelitian terkait *Hedyotis diffusa Willd* dengan studi *in vivo*, fraksi

EAHDW menunjukkan aktivitas redaman pada ekspresi sitokin inflamasi, sintesis badan autoanti, perubahan patologis dan ekspresi *Signal Transducer And Activator Of Transcription 3* (STAT3) di glomerulus. Pada studi *in vitro*, EAHDW menunjukkan kemampuan regulatif pada ekspresi dan fosforilasi STAT3. Secara bersamaan, EAHDW memiliki aktivitas pengaturan pada proliferasi sel T dengan mempengaruhi siklus sel.² Penelitian lain yang meneliti mekanisme kerja ZBDHP (*Zhibai Dihuang Pill*) dalam pengobatan SLE menunjukkan bahwa ZBDHP adalah terapi untuk SLE melalui pendekatan multi-komponen, multi-target dan multijalur.¹⁸

Pada penelitian STAT1/Proscillardin sebagai potensi obat, terdapat potensi efek terapeutik dari proscillardin yang ditunjukkan dari hasil docking dengan membentuk empat ikatan hydrogen dengan domain SH2 dari transduksi sinyal dan aktivator STAT1.¹⁹ Pada penelitian yang menargetkan IFN α dan Fc γ R2A ZINC94773831 (1- [(3-fluoro-4-nitro-phenyl) methylamino] methyl] cyclohexanol) sebagai target kerja obat baru menyimpulkan bahwa obat menghambat produksi IFN α di pDCs dengan memblokir polimorfisme responden rendah dari Fc γ R2A.

Obat ini memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dan tidak ada tanda-tanda iritasi, sifat karsinogenik serta non mutagenik.¹

Penelitian Brightbill *et al.*, (2018) meneliti NF- κ B-inducing kinase (NIK) memediasi pensinyalan NF- κ B non-kanonik hilir dari beberapa anggota keluarga TNF (*Tumor Necrosis Factor*), termasuk BAFF (*B cell-activating factor*), TWEAK (*TNF-related weak inducer of apoptosis*), CD40, dan OX40, yang terlibat dalam patogenesis lupus eritematosus sistemik (SLE). Diidentifikasi NIK SMI1 ampuh sebagai target obat SLE. NIK SMI1 berinteraksi dengan daerah engsel situs pengikatan ATP, membuat ikatan hidrogen dengan Glu472 dan Leu474. Genetik NIK menghasilkan cacat perkembangan yang menghalangi pembentukan lupus. NIK SMI1 sepenuhnya menghambat kelangsungan hidup tikus dan sel B manusia yang digerakkan oleh BAFF secara *in vitro* dengan potensi pada sel manusia kira-kira dua kali lipat lebih tinggi daripada pada sel tikus. NIK SMI1 menghambat pensinyalan BAFF dan CD40.⁷

Dalam penelitian diamati pola ekspresi dan lokalisasi linker untuk aktivasi sel T (LAT) yang abnormal pada rakit lip25id setelah aktivasi sel T lupus secara *in vitro*.⁸

Linker untuk aktivasi sel T (LAT) memasangkan aktivasi TCR/CD3 dengan jalur pensinyalan hilir.. Terdapat penelitian yang menyatakan peningkatan GM1 terkait rakit pada limfosit T yang tidak distimulasi dari pasien SLE yang dapat memengaruhi lokalisasi dan pergerakan molekul pensinyalan pada membran plasma. Peneliti juga mengamati peningkatan pembatasan GM1 pada membran sel T yang tidak distimulasi dari pasien lupus.⁸ Sama dengan penelitian¹⁵ dalam penelitiannya mengevaluasi ekspresi, fosforilasi, rakit lipid dan lokalisasi sinaps imunologis (IS) dan kolokalisasi LAT dengan molekul signalosome kunci. Dengan diamati ekspresi yang berkurang dan lokalisasi LAT yang abnormal pada rakit lipid dan pada IS pada sel T lupus teraktivasi. Fosforilasi LAT, ditangkap oleh protein fusi GST-Grb2, dan digabungkan dengan Grb2 dan PLC γ 1, serupa pada kontrol sehat dan sel T lupus. LAT yang abnormal dalam rakit lipid dan degradasi yang dipercepat setelah aktivasi TCR / CD3 dapat membahayakan perakitan signalosome LAT dan jalur pensinyalan hilir yang diperlukan untuk aktivasi MAPK penuh dalam sel T lupus.¹⁵

Pemberian terapeutik 11a dan 12b menekan proteinuria pada tikus MRL / Lpr Layar analog molekul kecil mirip obat berdasarkan bagian PC modulasi imun dari ES-62 mengidentifikasi 11a dan 12b sebagai meniru kemampuan produk situs para5 untuk menekan Tol-like receptor (TLR)-mediated produksi sitokin yang mempromosikan sumbu inflamasi IL-17/IL-22 yang telah terlibat dalam patogenesis penyakit autoimun, termasuk lupus.¹⁰

Peneliti mengamati efek pengobatan BIIB059 pada infiltrasi sel inflamasi kulit lesi. Biopsi kulit diimunisasi dengan anti-CD45, penanda pan-leukosit, untuk mendeteksi infiltrasi sel imun. Infiltrat seluler terdeteksi di sebagian besar biopsi kulit lesi pasien dengan SLE dibandingkan dengan donor sehat. Semua responden CLASI-A dengan area imunoreaktif CD45+ dermal papiler awal yang meningkat pada lesi kulit (4 dari 5 pasien) menunjukkan penurunan nyata dalam infiltrasi seluler setelah pengobatan dengan BIIB059.¹¹

B. pinnatum merupakan tumbuhan liar yang telah terbukti memiliki manfaat sebagai antiinflamasi, antitumor, dan imunomodulator. Studi fitokimia menunjukkan bahwa *B. pinnatum*

mengandung unsur-unsur seperti alkaloid, fenol, flavonoid, tanin, antosianin, glikosida, bufadienolida, saponin, kumarin, sitosterol, kina, karotenoid, tokoferol, mucilago, lignin, dan lektin. Daun *B. pinnatum* dengan ekstrak etanol menurunkan persentase maturasi (CD19+CD38+) sel B, meningkatkan persentase apoptosis (Annexin V+PI+), dan menurunkan ekspresi NF- κ B p65 pada sel B tikus SLE BALB/c yang diinduksi pristane in vitro.¹² Dari penelitian menunjukkan mekanisme *quercetin* dari ekstrak daun *B. pinnatum* dapat menekan sitokin proinflamasi TNF- α dan ekspresi protein melalui down regulasi dari ekspresi gen NF-K β 1¹³ serta metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum* berfungsi sebagai aktivator pada proses aktivasi sel B yang menyebabkan peningkatan aktivasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma sehingga terjadi peningkatan jumlah sel plasma dan diikuti peningkatan produksi antibodi Anti dsDNA.¹³

Berdasarkan penelitian disregulasi fungsi sel B terlibat dalam lupus, meskipun etiologi lupus kulit dan sistemik tidak pasti.¹⁴ Pusat germinal dianggap sebagai fasilitator penting dari interaksi antara sel B dan T spesifik antigen dan pembentukan sel B

autoreaktif pada lupus. Bukti juga mengkonfirmasi aktivasi sel B ektrafollicular dapat menimbulkan respon unik dan penting dalam spektrum skenario. Sel CD11b+ T-bet+ B digerakkan oleh TLR dalam jalur diferensiasi sel B ekstra folikuler yang bergantung pada IL-21 dan memiliki kecenderungan untuk mempromosikan patologi penyakit autoimun, sehingga membuka jalan untuk terapi yang berbeda. Tikus transgenik IL-21 menunjukkan peningkatan yang nyata dalam serum IgG2. Antibodi antikromatin mengandung sejumlah besar subkelas IgG2, dan penelitian lebih lanjut telah melaporkan bahwa penipisan sel T-bet+ B secara dramatis mengurangi IgG2a antikromatin tetapi tidak mengatur produksi antikromatin IgG1. Hasil ini dikonfirmasi oleh identifikasi peran T-bet+ dalam regulasi peralihan kelas IgG2a dan pembentukan sel B memori IgG2a+. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa ABC memiliki kecenderungan untuk mempromosikan sekresi IgG2 dalam patologi autoimun. Sel plasma CD138+, bukan ABC, terutama menghasilkan IgG1.¹³

Fosfopeptida P140/Lupuzor meningkatkan perjalanan penyakit lupus pada tikus dan pasien, menargetkan autophagy

yang dimediasi pendamping (CMA), suatu bentuk autophagy selektif yang diregulasi secara abnormal pada tikus MRL/lpr rawan lupus. Diberikan secara intravena ke tikus yang sakit, P140 mengurangi tingkat ekspresi dua pemain protein utama CMA, LAMP2A dan HSPA8, dan menghambat CMA in vitro dalam garis sel yang mengekspresikan reporter CMA secara stabil. P140 menghambat CMA pada langkah penyerapan substrat. CMA adalah proses multistep yang bergantung pada protein pendamping HSPA8 dan HSP90 yang terletak di dalamnya dan di luar lumen lisosomal. P140, yang ditemukan di lisosom dapat menghambat fungsi HSPA8 dan/atau HSP90 yang diperlukan untuk perakitan multiplex LAMP2A dan translokasi substrat CMA.²⁰

Epratuzumab memediasi transfer membran yang bergantung pada Fc / FcR dari sel B ke sel efektor melalui trogositosis, menghasilkan pengurangan substansial dari beberapa modulator BCR, termasuk CD22, CD19, CD21, dan CD79b, serta molekul adhesi sel kunci, termasuk integrin CD44, CD62L, dan b7, pada permukaan sel B dalam sel mononuklear darah tepi yang diperoleh dari donor normal atau pasien SLE. Rituximab memiliki aktivitas klinis pada

lupus, tetapi gagal mencapai titik akhir primer dalam uji coba Fase III. Menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan epratuzumab, antibodi heksavalen bispesifik yang terdiri dari epratuzumab dan veltuzumab (antiCD20 mAb yang dimanusiakan) menunjukkan peningkatan trogositosis dengan 22%-(20)-(20) mengurangi tingkat permukaan CD19, CD21, CD79b, CD44, CD62L, dan b7-integrin ke tingkat yang sama rendahnya dengan veltuzumab, yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan epratuzumab dan dengan penipisan sel B *immunocompromising* yang jauh lebih sedikit yang akan menghasilkan mAb anti-CD20 seperti veltuzumab atau rituximab, diberikan sendiri atau dikombinasikan dengan epratuzumab. Antibodi heksavalen bispesifik CD22/CD19, yang menunjukkan peningkatan trogositosis beberapa antigen dan penipisan sel B minimal, juga bermanfaat secara terapeutik. Antibodi bispesifik adalah kandidat untuk pengobatan lupus yang lebih baik dan penyakit autoimun lainnya, menawarkan keuntungan dibandingkan pemberian kombinasi dua antibodi induk.²⁰

Sel T CD8⁺ CD28⁺ adalah populasi limfosit T sitotoksik. Populasi sel T CD8⁺ CD28⁻ juga sangat umum pada penyakit

autoimun, infeksi kronis, dan penuaan. Namun, sel T penuaan ini, menurut Kalim *et al* (2021) memainkan peran minimal dalam aktivitas penyakit SLE, terutama dalam hal KLRG1 dan CD57+ pada sel T CD4+ dan CD8+.⁵¹ Penelitian ini mengungkapkan bahwa pengobatan lupus dengan MLE secara signifikan mengurangi tingkat antibodi anti-dsDNA, persentase CD8+ CD28- dan CD4+ CD28- T sel. Senyawa aktif yang terdapat pada daun benalu mangga yang memiliki sifat anti-inflamasi, anti proliferasif, dan antioksidan. Sebagian besar senyawa flavonoid yang terdapat pada daun benalu mangga mengganggu metabolisme, proliferasi, kelangsungan hidup, pertumbuhan sel B melalui jalur pensinyalan Akt/mTOR dan Ras/ERK, menghambat reseptor BAFF pada sel B, menghambat reseptor BAFF pada sel B, IFN- α dan menghalangi produksi IFN- α , dan BAFF dengan menghambat pDCs (*Plasmacytoid dendritic cells*). Peningkatan jumlah sel T CD4+ CD28- berkorelasi dengan aktivitas klinis lupus dan dapat memprediksi kerusakan penyakit. Mengontrol sel T CD28(-) sangat penting untuk keberhasilan perawatan SLE dan reaksinya dapat diprediksi dengan melihat intervensi yang mampu mengurangi populasi ini. Pemberian

MLE dengan dosis 600 mg secara signifikan menurunkan kadar antibodi anti-dsDNA tetapi tidak secara signifikan menurunkan persentase sel T CD4+ CD28- dan CD8+ CD28-.²²

Simpulan

Pada review jurnal ini terdapat beberapa senyawa dan target pengobatan lupus, baik target pengobatan maupun senyawa obat baru. Penelitian ini menggunakan berbagai metode seperti *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro*, dan *in silico molekul docking* untuk mengidentifikasi senyawa atau target dari pengobatan lupus. Semua target atau senyawa pengobatan lupus yang diteliti memiliki hasil yang baik untuk pengobatan lupus.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada para peneliti sebelumnya serta atas partisipasi dan bimbingan dari dosen Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang.

Pendanaan

Review artikel ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan pihak manapun, juga tidak terlibat potensi konflik dalam segi finansial maupun nonfinansial.

Daftar Pustaka

1. Thobias IB, Mujawar S, Pardeshi T, Chaudhary S, Batra M, Rao SP, et al. Identification of novel inhibitors for systemic lupus erythematosus by targeting IFN- α and FC γ R2A: A structure based pharmacophore approach. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2015;32(1):175–81.
2. Lai Y, Ji J, Li Y, Liu J, Lan X, Ge W, et al. Ethyl Acetate Fraction in *Hedyotis Diffusa* Willd Inhibits T Cell Proliferation to Improve the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Complement Med Pharmacol*. 2021;1(1):100011.
3. Sigilipu YM, Nurazizah NA, Dewi NP. Inhibitor Kanal Kv1.3: Ekstrak Racun Kalajengking spesies *Heterometrus spinnifer* (HsTX1) sebagai Terapi Potensial Lupus Eritematosus Sistemik (LES). *Scr SCORE Sci Med J*. 2022;3(2):151–8.
4. Toro-Domínguez D, Carmona-Sáez P, Alarcón-Riquelme ME. Support for phosphoinositol 3 kinase and mTOR inhibitors as treatment for lupus using in-silico drug-repurposing analysis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–8.
5. Scuron MD, Fay BL, Connell AJ, Oliver J, Smith PA. The PI3K δ inhibitor pascalisib ameliorates pathology and reduces autoantibody formation in preclinical models of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Vol. 98, International Immunopharmacology*. 2021.
6. Hadi S, Khairunnisa A, Khalifah SN, Oktaviani S, Sari SO, Hapifah UN. Skrining Inhibitor NF- κ B Combretum indicum dengan Metode Docking. *Vol. 18, Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 2021. p. 157–63.
7. Brightbill HD, Suto E, Blaquiere N, Ramamoorthi N, Sujatha-Bhaskar S, Gogol EB, et al. NF- κ B inducing kinase is a therapeutic target for systemic lupus erythematosus. *Vol. 9, Nature Communications*. 2018.
8. Abdoel N, Brun S, Bracho C, Rodríguez MA, Blasini AM. Linker for activation of T cells is displaced from lipid rafts and decreases in lupus T cells after activation via the TCR/CD3 pathway. *Clin Immunol*. 2012;142(3):243–51.
9. Mustafa G, Mahrosh HS, Salman M, Sharif S, Jabeen R, Majeed T, et al. Identification of Peptides as Novel Inhibitors to Target IFN- γ , IL-3, and TNF- α in Systemic Lupus Erythematosus. *Vol. 2021, BioMed Research International*. 2021.
10. Rodgers DT, Pineda MA, Suckling CJ, Harnett W, Harnett MM. Drug-like analogues of the parasitic worm-derived immunomodulator ES-62 are therapeutic in the MRL/Lpr model of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(13):1437–42.
11. Furie R, Werth VP, Merola JF,

- Stevenson L, Reynolds TL, Naik H, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2019;129(3):1359–71.
12. Handono K, Dantara TWI, Dewi ES, Pratama MZ, Nurdiana N. Bryophyllum pinnatum leaves ethanol extract inhibit maturation and promote apoptosis of systemic lupus erythematosus BALB/c mice B cells. *Med J Indones.* 2017;26(4):253–60.
 13. Maya A. Pengaruh Ekstrak Bryophyllum pinnatum Terhadap Jumlah Sel B Matur dan Kadar Anti dsDNA Pada Mencit BALB/c Model Lupus Bunting. *J Kesehat dan Pembang.* 2020;10(20):1–9.
 14. Kang P, Wu Z, Zhong Y, Wang Z, Zhou C, Huo S, et al. A Network Pharmacology and Molecular Docking Strategy to Explore Potential Targets and Mechanisms Underlying the Effect of Curcumin on Osteonecrosis of the Femoral Head in Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 2021, *BioMed Research International.* 2021.
 15. Noor A, Assiri A. A novel computational drug repurposing approach for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) treatment using Semantic Web technologies. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(7):3886–92.
 16. Zhou S, Li Q, Zhou S, Zhao M, Lu L, Wu H, et al. A novel humanized cutaneous lupus erythematosus mouse model mediated by IL-21-induced age-associated B cells. *J Autoimmun.* 2021;123(July):102686.
 17. Li Q, Sun J, Tu J, Li H, Zhang J, Gu H, et al. A Promising Target of Langchuangding Prescription Treating Systemic Lupus Erythematosis Integrated Network Pharmacology with HPLC-MS and Molecular Docking. 2022;27(11).
 18. Zhuang Y, Zhang X, Luo S, Wei F, Song Y, Lin G, et al. Exploring the Molecular Mechanism of Zhi Bai Di Huang Wan in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Techniques. *Processes.* 2022;10(10).
 19. Yao M, Gao C, Zhang C, Di X, Liang W, Sun W, et al. Identification of Molecular Markers Associated With the Pathophysiology and Treatment of Lupus Nephritis Based on Integrated Transcriptome Analysis. *Front Genet.* 2020;11(December):1–12.
 20. Wang F, Tasset I, Cuervo AM, Muller S. In Vivo Remodeling of Altered Autophagy-Lysosomal Pathway by a Phosphopeptide in Lupus. *Cells.* 2020;9(10):1–15.
 21. Rossi EA, Chang CH, Goldenberg DM. Anti-CD22/CD20 bispecific antibody with enhanced trogocytosis for treatment of lupus. *PLoS One.* 2014;9(5).
 22. Handono K, Sunarti S, Pratama MZ, Hidayat S, Solikhin MB, Sermoati IA, et al. The Mango's Mistletoe Leaves Extract Ameliorates Lupus by Inhibiting the Anti-dsDNA Antibody Production, the Percentages of CD8+CD28– and

CD4+CD28⁻ T Cells. Vol. 10, Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022. p. 248–55.