

RESEARCH ARTICLE

Analisis *In Silico* Molecular Initiating Events Remdesivir sebagai Dasar Identifikasi Jalur Toksisitas

Yuneka Saristiana^{1*}, Nur Fahma Laili², Fendy Prasetyawan³, Neni Probosiswi⁴,
Tsamrotul Ilmi⁵, Novyananda Salmasfatah⁶

^{1,2,3,4,5,6}Prodi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri

Received: 09 Juli 2026

Revised: 21 Juli 2026

Accepted: 23 Juli 2026

Available Online: 28 Juli 2026

*Correspondence: yuneka@unik-kediri.ac.id

Abstrak

Remdesivir merupakan obat antivirus yang banyak digunakan dalam terapi *coronavirus disease* 2019 (COVID-19). Meskipun memiliki efektivitas yang baik dalam menghambat replikasi virus, evaluasi terhadap mekanisme awal toksisitasnya masih diperlukan untuk mendukung aspek keamanan penggunaan obat. Penelitian ini bertujuan menganalisis *molecular initiating events* (MIE) Remdesivir menggunakan pendekatan *in silico* sebagai dasar identifikasi jalur toksisitas. Penelitian dilakukan secara deskriptif eksploratif dengan memanfaatkan platform ProTox-3.0. Struktur molekul Remdesivir dalam format SMILES digunakan sebagai data masukan untuk memprediksi target molekuler yang berperan sebagai MIE. Parameter yang dianalisis meliputi status aktivitas target dan probabilitas prediksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh target molekuler yang dianalisis, yaitu THR α , THR β , TTR, RYR, GABAR, NMDAR, AMPAR, KAR, AChE, CAR, PXR, NADH-quinone oxidoreductase, VGSC, dan NIS diprediksi berada pada status *inactive* dengan probabilitas 0,55–1,00. Probabilitas *inactive* tertinggi diperoleh pada CAR (1,00), sedangkan terendah pada PXR (0,55). Temuan ini menunjukkan bahwa Remdesivir memiliki kecenderungan rendah untuk menginisiasi jalur toksisitas melalui target-target MIE yang dianalisis. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pendekatan *computational toxicology* menggunakan ProTox-3.0 mampu memberikan informasi awal mengenai profil keamanan Remdesivir dan berpotensi menjadi metode skrining awal dalam identifikasi mekanisme toksisitas obat.

Kata Kunci: Remdesivir; *Molecular initiating events*; Toksikologi komputasi; ProTox-3.0; *In silico*.

In Silico Analysis of Molecular Initiating Events of Remdesivir as the Basis for Toxicity Pathway Identification

Abstract

Remdesivir is an antiviral agent widely used in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Despite its proven efficacy in inhibiting viral replication, evaluation of its early toxicity mechanisms remains essential to support drug safety assessment. This study aimed to analyze the molecular initiating events (MIE) of Remdesivir using an *in silico* approach as the basis for identifying potential toxicity pathways. A descriptive exploratory design was employed using the ProTox-3.0 computational platform. The SMILES structure of Remdesivir was used as the input for predicting molecular targets associated with MIE. The evaluated parameters included target activity status and prediction probability. The results demonstrated that all analyzed molecular targets, including THR α , THR β , TTR, RYR, GABAR, NMDAR, AMPAR, KAR, AChE, CAR, PXR, NADH-quinone oxidoreductase, VGSC, and NIS, were predicted to be inactive, with probability values ranging from 0.55 to 1.00. The highest inactive probability was observed for CAR (1.00), whereas the lowest was found for PXR (0.55). These findings indicate that Remdesivir has a low likelihood of initiating toxicity pathways through the evaluated MIE targets. This study concludes that computational toxicology using ProTox-3.0 provides valuable preliminary information regarding the safety profile of Remdesivir and may serve as an efficient early screening approach for identifying drug toxicity mechanisms.

Keywords: Remdesivir; Molecular initiating events; Computational toxicology; ProTox-3.0; *In silico*.

PENDAHULUAN

Perkembangan teknologi komputasi telah membawa perubahan signifikan dalam bidang penemuan, pengembangan, dan evaluasi keamanan obat [1]. Pendekatan *in silico* menjadi salah satu metode yang semakin banyak digunakan karena mampu memberikan gambaran awal mengenai karakteristik farmakologi dan toksikologi suatu senyawa secara cepat, efisien, serta hemat biaya dibandingkan dengan metode eksperimental konvensional [2]. Integrasi bioinformatika, kimia komputasi, dan toksikologi prediktif memungkinkan identifikasi interaksi molekuler yang berpotensi memicu efek biologis maupun efek toksik suatu obat sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo* [3]. Pendekatan *in silico* saat ini telah menjadi bagian penting dalam proses pengembangan obat modern, khususnya untuk meningkatkan efisiensi penelitian dan meminimalkan risiko kegagalan pada tahap praklinik maupun klinik [4].

Remdesivir merupakan analog nukleotida yang bekerja sebagai antivirus spektrum luas dengan menghambat aktivitas *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) virus [5]. Obat ini awalnya dikembangkan untuk terapi infeksi virus Ebola, namun kemudian memperoleh perhatian luas setelah digunakan dalam tata laksana penyakit *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 [6]. Sejumlah penelitian klinis menunjukkan bahwa Remdesivir mampu mempercepat waktu pemulihan pasien COVID-19 dengan derajat penyakit tertentu sehingga mendapatkan persetujuan penggunaan di berbagai negara [7]. Meskipun demikian, penggunaan Remdesivir juga dilaporkan berkaitan dengan beberapa efek samping seperti peningkatan kadar enzim hati, gangguan fungsi ginjal, reaksi hipersensitivitas, hipotensi saat infus, gangguan kardiovaskular, hingga kelainan hematologi pada sebagian pasien [8]. Variasi respons tersebut menunjukkan bahwa keamanan penggunaan Remdesivir masih menjadi perhatian penting, terutama pada pasien dengan penyakit penyerta, penggunaan obat secara bersamaan, maupun terapi dalam jangka waktu tertentu [9].

Evaluasi keamanan obat pada umumnya dilakukan melalui uji praklinik dan uji klinik. Akan tetapi, kedua pendekatan tersebut memiliki keterbatasan, antara lain membutuhkan waktu yang panjang, biaya yang besar, serta belum mampu mengidentifikasi seluruh mekanisme molekuler yang mendasari munculnya efek toksik [10]. Beberapa efek samping baru sering kali baru teridentifikasi setelah obat digunakan secara luas dalam populasi. Kondisi tersebut mendorong berkembangnya pendekatan toksikologi modern yang tidak hanya berorientasi pada identifikasi efek toksik, tetapi juga berupaya memahami mekanisme biologis yang menjadi penyebab awal terjadinya toksisitas [11]. Salah satu konsep yang berkembang pesat dalam bidang toksikologi adalah *adverse outcome pathway* (AOP), yaitu suatu kerangka konseptual yang menjelaskan hubungan sebab akibat mulai dari interaksi molekuler awal hingga terjadinya dampak biologis pada tingkat sel, jaringan, organ, maupun organisme [12].

Dalam kerangka AOP, tahapan paling awal dikenal sebagai *molecular initiating events* (MIE), yaitu interaksi pertama antara suatu bahan kimia dengan target biologis spesifik, seperti reseptor, enzim, protein, transporter, maupun molekul biologis lainnya [13]. Interaksi tersebut menjadi pemicu rangkaian perubahan biologis (*key events*) yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi *adverse outcome* [14]. Identifikasi MIE memiliki peranan yang sangat penting karena dapat memberikan informasi mengenai mekanisme awal toksisitas suatu senyawa [15]. Dengan mengetahui target molekuler yang berpotensi dipengaruhi oleh Remdesivir, peneliti dapat memperkirakan jalur biologis yang mungkin terlibat dalam munculnya efek samping, sekaligus memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan strategi mitigasi risiko penggunaan obat tersebut [16].

Seiring berkembangnya teknologi komputasi, identifikasi MIE dapat dilakukan menggunakan berbagai perangkat lunak dan basis data prediktif, seperti *Way2Drug PASS Online*, *SwissTargetPrediction*, *pkCSM*, *ProTox*, *comparative toxicogenomics database* (CTD), *GeneCards*, *STRING*, serta berbagai platform bioinformatika lainnya [17]. Pendekatan tersebut memungkinkan prediksi target protein, aktivitas biologis, sifat farmakokinetik, toksisitas, serta hubungan antara senyawa dengan jalur molekuler secara sistematis [18]. Analisis komputasi tidak hanya mampu mengidentifikasi kemungkinan target utama Remdesivir, tetapi juga memprediksi target di luar sasaran terapi (*off-target*) yang berpotensi menyebabkan efek toksik [19]. Pendekatan *in silico* memberikan peluang untuk memahami mekanisme toksisitas secara lebih komprehensif sebelum dilakukan validasi eksperimental [20].

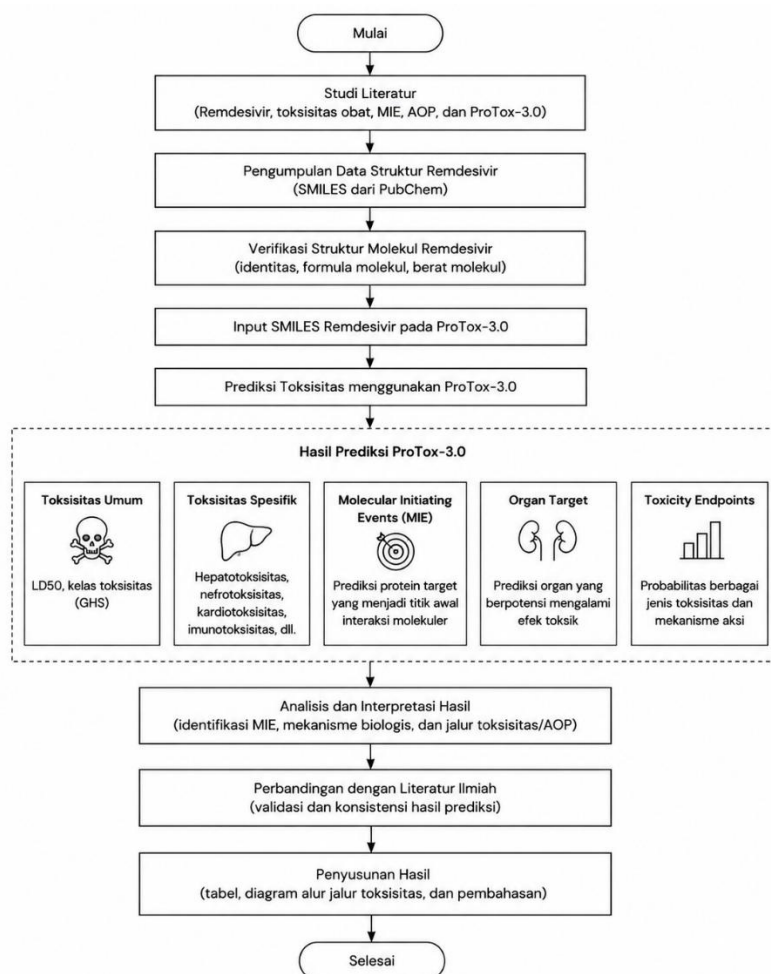
Meskipun Remdesivir telah digunakan secara luas dan berbagai penelitian telah membahas efektivitas klinis maupun profil farmakokinetiknya, kajian yang secara khusus mengeksplorasi *molecular initiating events* sebagai titik awal pembentukan jalur toksisitas masih relatif terbatas [21]. Sebagian besar penelitian lebih berfokus pada efikasi antivirus, karakteristik farmakokinetik, atau pelaporan efek samping klinis tanpa menghubungkan kejadian tersebut dengan mekanisme molekuler yang mendasarinya [22]. Akibatnya, masih terdapat kesenjangan pengetahuan mengenai bagaimana interaksi awal Remdesivir dengan target biologis tertentu dapat memicu serangkaian perubahan molekuler yang berujung pada manifestasi toksisitas [23]. Kesenjangan ini membuka peluang bagi penelitian berbasis komputasi untuk menghasilkan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme keamanan obat [24].

Penerapan pendekatan *computational toxicology* semakin sejalan dengan perkembangan konsep *new approach methodologies* (NAMs) yang mendorong pengurangan penggunaan hewan percobaan melalui pemanfaatan model komputasi, kultur sel, dan metode alternatif lainnya [25]. Pendekatan ini juga mendukung implementasi prinsip 3R (*replacement, reduction, and refinement*) dalam penelitian biomedis [26]. Analisis *molecular initiating events* secara *in silico* tidak hanya memiliki nilai ilmiah dalam menjelaskan mekanisme toksisitas, tetapi juga memberikan manfaat praktis sebagai metode skrining awal yang efisien, ekonomis, dan etis dalam evaluasi keamanan obat [27].

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis *molecular initiating events* Remdesivir menggunakan pendekatan *in silico* sebagai dasar identifikasi jalur toksisitas [28]. Analisis dilakukan melalui prediksi target molekuler, aktivitas biologis, profil toksisitas, serta keterkaitannya dengan jalur biologis yang relevan berdasarkan berbagai platform komputasi dan basis data bioinformatika [29]. Hasil penelitian diharapkan mampu memberikan gambaran mengenai mekanisme awal interaksi Remdesivir dengan sistem biologis yang berpotensi memicu efek toksik, sehingga dapat menjadi dasar dalam pengembangan penelitian eksperimental lanjutan, mendukung evaluasi keamanan penggunaan Remdesivir, serta memperkaya pemahaman mengenai penerapan konsep *adverse outcome pathway* dalam bidang toksikologi farmasi dan pengembangan obat berbasis komputasi [30].

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif eksploratif dengan pendekatan *in silico* yang bertujuan untuk mengidentifikasi *molecular initiating events* (MIE) Remdesivir sebagai dasar identifikasi jalur toksisitas melalui analisis toksikologi komputasi. Penelitian dilaksanakan tanpa menggunakan hewan uji maupun subjek manusia karena seluruh tahapan penelitian dilakukan secara komputasional dengan memanfaatkan basis data kimia, bioinformatika, dan platform prediksi toksisitas. Pendekatan *in silico* dipilih karena mampu memberikan informasi awal mengenai interaksi molekuler, target biologis, serta mekanisme toksisitas suatu senyawa secara cepat, efisien, dan ekonomis, sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan penelitian eksperimental selanjutnya.



Gambar 1. Pelaksanaan Penelitian

Objek penelitian berupa senyawa aktif Remdesivir. Struktur kimia Remdesivir diperoleh dari basis data kimia publik dalam format *simplified molecular input line entry system* (SMILES) yang selanjutnya digunakan sebagai data masukan pada platform prediksi toksisitas. Sebelum dilakukan analisis, struktur molekul diverifikasi untuk memastikan kesesuaian identitas senyawa, formula molekul, berat molekul, serta representasi struktur kimianya sehingga proses prediksi dapat dilakukan secara optimal. Data struktur molekul yang telah diverifikasi kemudian digunakan sebagai dasar seluruh proses analisis komputasi.

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan platform ProTox-3.0, yaitu sistem prediksi toksisitas berbasis *machine learning* yang mengintegrasikan data toksikologi eksperimental, *chemical fingerprint*, kemiripan struktur, serta berbagai model kecerdasan buatan untuk memperkirakan karakteristik toksik suatu senyawa. Platform ini dipilih karena mampu menghasilkan prediksi toksisitas yang komprehensif, meliputi kelas toksisitas, nilai *median lethal dose* (LD₅₀), organ target potensial, *toxicity endpoints*, serta prediksi *Molecular Initiating Events* berdasarkan interaksi senyawa terhadap protein target yang berhubungan dengan mekanisme toksisitas. ProTox-3.0 telah banyak digunakan dalam penelitian toksikologi komputasi karena memiliki validitas prediksi yang baik dan didukung oleh pembaruan basis data yang berkelanjutan.

Tahapan penelitian diawali dengan memasukkan struktur SMILES Remdesivir ke dalam sistem ProTox-3.0. Selanjutnya dilakukan proses prediksi secara otomatis oleh sistem menggunakan algoritma pembelajaran mesin yang membandingkan karakteristik molekul Remdesivir dengan ribuan senyawa yang telah memiliki data toksikologi eksperimental. Hasil analisis yang diperoleh meliputi nilai LD₅₀ oral, klasifikasi tingkat toksisitas berdasarkan *globally harmonized system* (GHS), probabilitas berbagai jenis toksisitas, prediksi organ target, serta daftar protein target yang diperkirakan menjadi titik awal terjadinya *molecular initiating events*. Setiap hasil prediksi yang diperoleh dievaluasi berdasarkan nilai probabilitas (*confidence score*) yang diberikan oleh sistem untuk menentukan tingkat kepercayaan terhadap hasil prediksi.

Analisis *molecular initiating events* dilakukan dengan mengidentifikasi protein target yang diprediksi memiliki afinitas interaksi dengan Remdesivir dan berpotensi memicu perubahan biologis pada tingkat molekuler. Protein-protein tersebut selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan fungsi biologisnya, seperti reseptor, enzim, transporter, kanal ion, faktor transkripsi, maupun protein regulator lainnya. Identifikasi target biologis ini digunakan untuk menggambarkan mekanisme awal yang berpotensi memicu rangkaian *key events* dalam konsep *adverse outcome pathway* (AOP). Dengan demikian, setiap target protein yang diprediksi tidak hanya dianalisis sebagai interaksi molekuler semata, tetapi juga dievaluasi kontribusinya terhadap kemungkinan terbentuknya jalur toksisitas.

Selanjutnya dilakukan analisis terhadap hubungan antara protein target dengan mekanisme toksisitas yang telah dilaporkan dalam literatur ilmiah. Informasi mengenai fungsi biologis protein, keterlibatan dalam jalur pensinyalan sel, regulasi metabolisme, respons inflamasi, stres oksidatif, apoptosis, maupun mekanisme kerusakan organ digunakan untuk menginterpretasikan hasil prediksi ProTox-3.0. Pendekatan ini bertujuan untuk memperkuat interpretasi biologis terhadap *molecular initiating events* yang diprediksi sehingga hubungan antara interaksi molekuler awal dengan kemungkinan munculnya efek toksik dapat dijelaskan secara lebih komprehensif.

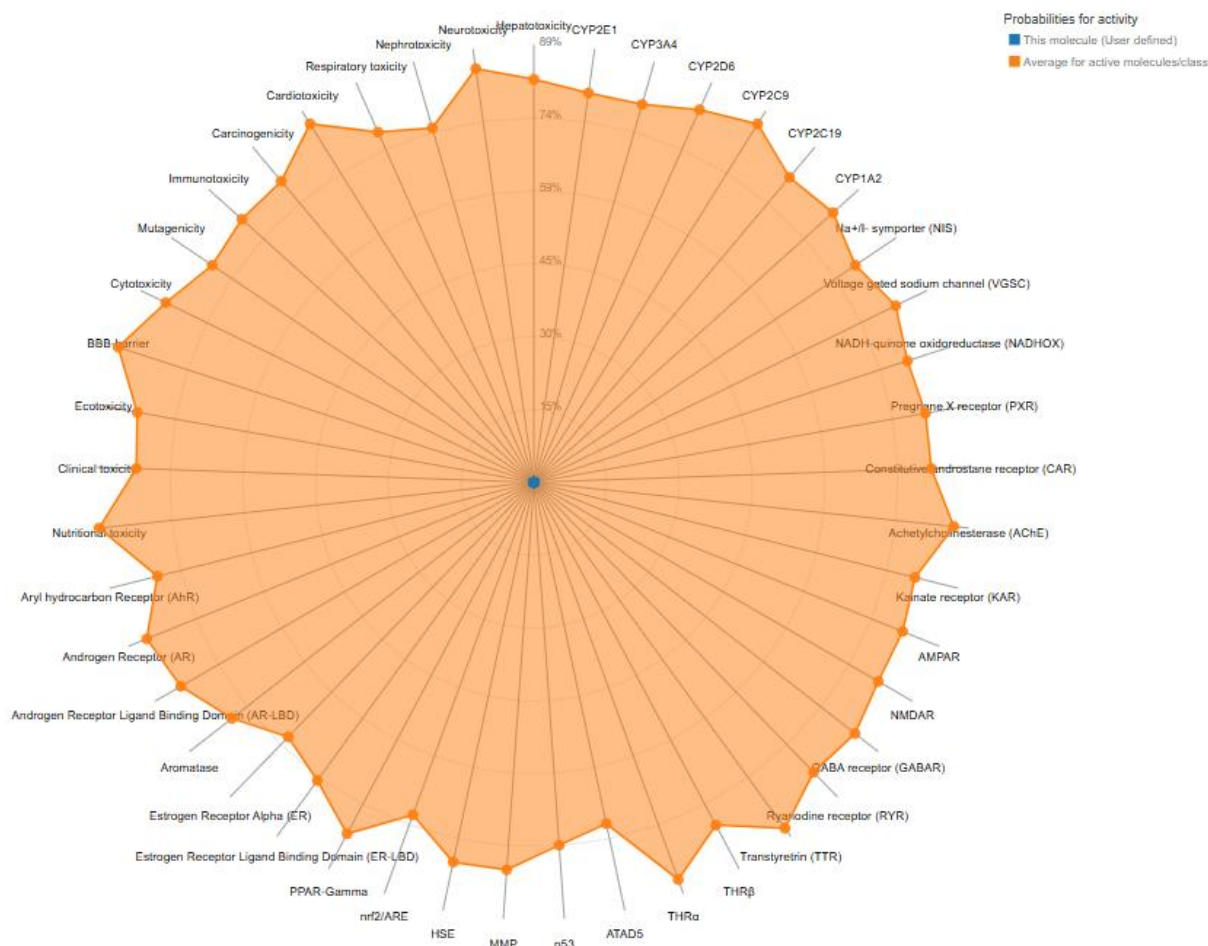
Data hasil prediksi kemudian disusun dalam bentuk tabel yang memuat parameter toksisitas utama, meliputi nama target protein, kelas protein, probabilitas interaksi, nilai LD₅₀, kelas toksisitas, organ target, serta jenis toksisitas yang diprediksi. Selanjutnya dilakukan analisis deskriptif dengan membandingkan setiap hasil prediksi berdasarkan nilai probabilitas dan relevansinya terhadap mekanisme toksisitas Remdesivir yang telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya. Analisis dilakukan secara kualitatif tanpa uji statistik inferensial karena penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan mendeskripsikan potensi *molecular initiating events* sebagai dasar identifikasi jalur toksisitas.

Untuk meningkatkan validitas interpretasi, hasil prediksi dari ProTox-3.0 dibandingkan dengan informasi ilmiah yang tersedia dalam publikasi internasional mengenai profil keamanan Remdesivir. Proses ini bertujuan untuk mengevaluasi konsistensi antara hasil prediksi komputasi dengan bukti ilmiah yang telah dipublikasikan sehingga mekanisme toksisitas yang diidentifikasi memiliki dasar biologis yang lebih kuat. Pendekatan triangulasi data ini juga membantu mengidentifikasi kemungkinan target baru (*novel targets*) yang belum banyak dilaporkan namun memiliki potensi sebagai *molecular initiating events*.

Seluruh hasil penelitian disajikan secara naratif dan visual dalam bentuk tabel maupun diagram alur mekanisme toksisitas yang menggambarkan hubungan antara interaksi awal Remdesivir dengan target molekuler, terjadinya *molecular initiating events*, perkembangan *key events*, hingga kemungkinan *adverse outcomes*. Interpretasi hasil mengacu pada konsep *adverse outcome pathway* sehingga dapat memberikan gambaran mekanistik mengenai proses toksisitas Remdesivir berdasarkan pendekatan toksikologi komputasi. Dengan metode ini diharapkan diperoleh informasi awal yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian *in vitro*, *in vivo*, maupun penelitian translasional dalam rangka meningkatkan pemahaman mengenai keamanan penggunaan Remdesivir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis *molecular initiating events* (MIE) Remdesivir dilakukan menggunakan platform ProTox-3.0 untuk mengidentifikasi kemungkinan interaksi awal antara senyawa dengan berbagai target biologis yang diketahui berperan dalam pembentukan *adverse outcome pathway* (AOP). Konsep MIE merupakan tahapan pertama dalam kerangka AOP, yaitu interaksi awal suatu senyawa kimia dengan target molekuler tertentu yang selanjutnya dapat memicu serangkaian *key events* hingga menghasilkan *adverse outcome*. Identifikasi MIE memiliki peranan penting dalam memprediksi keamanan suatu obat sebelum dilakukan pengujian eksperimental.



Gambar 2. Ilustrasi Toxicity Radar

Hasil prediksi menunjukkan bahwa seluruh target molekuler yang dianalisis memiliki status *inactive* dengan tingkat probabilitas berkisar antara 0,55 hingga 1,00. Status *inactive* mengindikasikan bahwa Remdesivir diprediksi tidak memiliki kecenderungan untuk mengaktifkan ataupun menghambat secara signifikan target-target molekuler yang dianalisis pada model prediksi ProTox-3.0. Dengan demikian, berdasarkan pendekatan komputasi, Remdesivir memiliki kemungkinan yang relatif rendah untuk menginisiasi jalur toksisitas melalui mekanisme molekuler yang telah divalidasi dalam platform tersebut.

Tabel 1. Hasil prediksi *molecular initiating events* (MIE) remdesivir menggunakan ProTox-3.0

No	Target Molekuler	Prediksi	Probabilitas
1	Thyroid hormone receptor alpha (THRA)	Inactive	0,83
2	Thyroid hormone receptor beta (THRB)	Inactive	0,80
3	Transferrin (TTR)	Inactive	0,69
4	Ryanodine receptor (RYR)	Inactive	0,83
5	GABA receptor (GABAR)	Inactive	0,65
6	NMDA receptor (NMDAR)	Inactive	0,90

7	AMPA receptor (AMPA)	Inactive	0,91
8	Kainate receptor (KAR)	Inactive	0,98
9	Acetylcholinesterase (AChE)	Inactive	0,79
10	Constitutive androstane receptor (CAR)	Inactive	1,00
11	Pregnane X receptor (PXR)	Inactive	0,55
12	NADH-quinone oxidoreductase (NADHox)	Inactive	0,83
13	Voltage-gated sodium channel (VGSC)	Inactive	0,68
14	Na ⁺ /I ⁻ symporter (NIS)	Inactive	0,76

Berdasarkan **Tabel 1**, target dengan probabilitas *inactive* tertinggi adalah *constitutive androstane receptor* (CAR) dengan nilai probabilitas 1,00, diikuti *Kainate Receptor* (KAR) sebesar 0,98, AMPA Receptor (0,91), dan NMDA Receptor (0,90). Tingginya probabilitas tersebut menunjukkan tingkat keyakinan model yang sangat tinggi bahwa Remdesivir tidak menginisiasi toksisitas melalui target-target tersebut. Sebaliknya, nilai probabilitas terendah diperoleh pada *pregnane X receptor* (PXR) sebesar 0,55. Walaupun demikian, nilai tersebut masih diklasifikasikan sebagai *inactive*, sehingga belum menunjukkan adanya indikasi interaksi toksik yang bermakna.

Reseptor hormon tiroid, yaitu THR α dan THR β , merupakan regulator utama metabolisme energi, pertumbuhan, diferensiasi sel, serta perkembangan sistem saraf. Berbagai senyawa kimia diketahui dapat mengganggu fungsi reseptor ini sehingga menyebabkan gangguan endokrin (*endocrine disruption*). Pada penelitian ini, Remdesivir diprediksi tidak mengaktivasi maupun menghambat kedua reseptor tersebut dengan probabilitas masing-masing sebesar 0,83 dan 0,80. Temuan ini menunjukkan bahwa Remdesivir memiliki potensi yang rendah untuk menginisiasi jalur toksisitas melalui mekanisme gangguan sinyal hormon tiroid. Hasil tersebut juga sejalan dengan laporan klinis yang menunjukkan bahwa gangguan fungsi tiroid bukan merupakan efek samping utama selama terapi Remdesivir.

Protein *transthyretin* (TTR) berfungsi sebagai protein transporter hormon tiroksin dan retinol dalam sirkulasi darah. Interaksi senyawa dengan TTR dapat menyebabkan perubahan distribusi hormon tiroid serta memicu gangguan metabolisme endokrin. Hasil prediksi menunjukkan status *inactive* dengan probabilitas 0,69, sehingga mengindikasikan bahwa Remdesivir tidak memiliki kecenderungan untuk berikatan dengan protein transporter tersebut. Dengan demikian, kemungkinan terbentuknya *molecular initiating events* melalui jalur TTR relatif kecil.

Target berikutnya adalah *ryanodine receptor* (RyR) yang merupakan kanal kalsium intraseluler pada otot rangka dan otot jantung. Aktivasi abnormal RyR sering dikaitkan dengan gangguan kontraksi otot, aritmia, hipertermia maligna, maupun kardiotoxiksisitas. Prediksi *inactive* dengan probabilitas 0,83 menunjukkan bahwa Remdesivir diperkirakan tidak memengaruhi homeostasis ion kalsium melalui reseptor tersebut. Meskipun terdapat beberapa laporan klinis mengenai kejadian bradikardia pada pasien yang menerima Remdesivir, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa mekanisme tersebut kemungkinan tidak diawali oleh aktivasi *ryanodine receptor*, melainkan melalui mekanisme biologis lain yang belum termasuk dalam model prediksi.

Kelompok reseptor neurotransmitter yang terdiri atas *GABA receptor*, *NMDA receptor*, *AMPA receptor*, dan *Kainate receptor* juga menunjukkan status *inactive*. Keempat reseptor tersebut berperan penting dalam regulasi aktivitas sinaptik, transmisi impuls saraf, pembelajaran, memori, dan eksitotoksiksisitas neuron. Tidak ditemukannya potensi aktivasi pada keempat target tersebut menunjukkan bahwa Remdesivir diprediksi memiliki risiko yang rendah terhadap mekanisme neurotoksisitas yang dimediasi oleh reseptor glutamat maupun GABA. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa efek neurologis yang kadang dilaporkan pada pasien COVID-19 lebih banyak dipengaruhi oleh proses penyakit, respons inflamasi sistemik, atau kondisi klinis pasien daripada interaksi langsung Remdesivir terhadap reseptor neurotransmitter.

Prediksi terhadap *acetylcholinesterase* (AChE) juga menghasilkan status *inactive* dengan probabilitas 0,79. Enzim ini bertanggung jawab terhadap hidrolisis asetilkolin pada sinaps kolinergik. Hambatan terhadap AChE umumnya menyebabkan akumulasi asetilkolin yang memicu gejala kolinergik seperti hipersalivasi, bronkospasme, bradikardia, hingga kejang. Tidak adanya indikasi interaksi Remdesivir terhadap AChE menunjukkan bahwa obat ini tidak memiliki karakteristik toksisitas yang menyerupai senyawa organofosfat maupun karbamat yang bekerja sebagai inhibitor *asetilkolinesterase*.

Analisis terhadap *constitutive androstane receptor* (CAR) memberikan hasil yang menarik karena menunjukkan probabilitas *inactive* tertinggi (1,00). CAR merupakan reseptor nuklir yang mengatur ekspresi berbagai enzim metabolisme fase I dan fase II, termasuk beberapa enzim keluarga sitokrom P450. Aktivasi CAR dapat mengubah metabolisme obat, memengaruhi interaksi antarobat, serta berkontribusi terhadap hepatotoksiksisitas. Prediksi *inactive* mengindikasikan bahwa Remdesivir diperkirakan tidak menginisiasi perubahan regulasi metabolisme melalui jalur

CAR. Dengan demikian, hepatotoksisitas yang pernah dilaporkan pada penggunaan Remdesivir kemungkinan lebih berkaitan dengan metabolisme intraseluler, kondisi penyakit pasien, atau faktor individual lainnya dibandingkan aktivasi langsung reseptor CAR.

Berbeda dengan CAR, *pregnane x receptor* (PXR) memiliki probabilitas *inactive* yang paling rendah (0,55). Walaupun tetap diklasifikasikan sebagai tidak aktif, nilai probabilitas tersebut menunjukkan bahwa PXR merupakan target yang relatif lebih dekat terhadap batas keputusan model dibandingkan target lainnya. PXR berfungsi sebagai regulator utama metabolisme xenobiotik serta transporter obat. Penelitian lanjutan menggunakan *molecular docking*, dinamika molekul, maupun uji biologis masih diperlukan untuk memastikan apakah terdapat interaksi lemah antara Remdesivir dengan PXR yang belum sepenuhnya dapat dideteksi oleh model prediksi.

Target NADH-quinone oxidoreductase (*complex I* mitokondria) diprediksi *inactive* dengan probabilitas 0,83. Kompleks I merupakan komponen utama rantai transpor elektron yang berperan dalam produksi ATP. Gangguan terhadap kompleks ini sering dikaitkan dengan peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), stres oksidatif, serta apoptosis. Tidak adanya indikasi interaksi Remdesivir dengan target tersebut menunjukkan bahwa mekanisme toksisitas melalui gangguan respirasi mitokondria kemungkinan bukan merupakan *molecular initiating events* utama berdasarkan hasil prediksi komputasi ini.

Voltage-gated sodium channel (VGSC) dan Na^+/I^- symporter (NIS) juga menunjukkan status *inactive*. VGSC berperan dalam penghantaran impuls listrik pada jaringan saraf dan jantung, sedangkan NIS berfungsi dalam transport iodida menuju kelenjar tiroid. Tidak adanya interaksi terhadap kedua target tersebut menunjukkan bahwa Remdesivir diprediksi tidak menginisiasi toksisitas melalui mekanisme gangguan konduksi listrik maupun transport iodida. Temuan ini semakin memperkuat bahwa obat memiliki selektivitas yang relatif baik terhadap target terapeutiknya dibandingkan terhadap berbagai target toksik non-spesifik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Remdesivir memiliki profil *molecular initiating events* yang relatif aman terhadap empat belas target toksisitas utama yang dianalisis menggunakan ProTox-3.0. Tidak ditemukannya target yang diprediksi aktif mengindikasikan bahwa kemungkinan terbentuknya jalur *adverse outcome pathway* melalui mekanisme-mekanisme tersebut relatif rendah. Meskipun demikian, hasil penelitian ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena prediksi *in silico* merupakan pendekatan awal yang bergantung pada algoritma pembelajaran mesin dan basis data yang tersedia. validasi melalui pendekatan *molecular docking*, uji kultur sel (*in vitro*), maupun penelitian *in vivo* tetap diperlukan untuk mengonfirmasi mekanisme biologis yang sebenarnya. Walaupun demikian, penelitian ini memberikan bukti awal bahwa Remdesivir memiliki kecenderungan rendah dalam menginisiasi jalur toksisitas melalui target-target MIE utama yang telah teridentifikasi dalam platform ProTox-3.0, sehingga mendukung profil keamanan obat tersebut dari perspektif toksikologi komputasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis *in silico* menggunakan ProTox-3.0, Remdesivir menunjukkan profil *molecular initiating events* (MIE) yang relatif aman terhadap empat belas target molekuler yang dianalisis. Seluruh target, meliputi reseptor hormon tiroid (THR α dan THR β), *transthyretin* (TTR), *ryanodine receptor* (RyR), reseptor neurotransmitter (GABAR, NMDAR, AMPAR, dan KAR), *acetylcholinesterase* (AChE), *constitutive androstane receptor* (CAR), *pregnane x receptor* (PXR), NADH-quinone oxidoreductase (NADHox), *voltage-gated sodium channel* (VGSC), serta Na^+/I^- symporter (NIS), diprediksi berada pada status *inactive* dengan tingkat probabilitas antara 0,55–1,00. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa Remdesivir memiliki potensi yang rendah untuk menginisiasi jalur toksisitas melalui target-target biologis utama yang termasuk dalam kerangka *adverse outcome pathway* (AOP).

Meskipun demikian, hasil penelitian ini merupakan prediksi berbasis komputasi sehingga masih memerlukan validasi melalui pendekatan *molecular docking*, uji *in vitro*, maupun *in vivo* untuk memastikan mekanisme biologis yang sebenarnya. Penelitian ini memberikan informasi awal yang bermanfaat mengenai profil keamanan Remdesivir serta menunjukkan bahwa pendekatan *computational toxicology* menggunakan ProTox-3.0 dapat dimanfaatkan sebagai metode skrining awal dalam mengidentifikasi *molecular initiating events* dan mendukung evaluasi keamanan obat secara lebih efisien.

Kontribusi Penulis: Y.S., berperan dalam konseptualisasi penelitian, penyusunan metodologi, analisis data, serta penulisan naskah. N.F.L., F.P., berkontribusi pada pengumpulan data, interpretasi hasil, dan revisi substansi. N.P., T.I., N.S., melakukan telaah ilmiah, validasi hasil, penyuntingan naskah, serta menyetujui versi akhir manuskrip.

Pendanaan: Penelitian ini didanai secara mandiri oleh tim peneliti tanpa memperoleh dukungan dana dari lembaga pemerintah, institusi swasta, maupun organisasi lainnya. Seluruh biaya yang berkaitan dengan proses penelitian,

analisis data, penyusunan naskah, hingga publikasi menjadi tanggung jawab penulis sebagai bentuk komitmen terhadap pengembangan penelitian ilmiah.

Ucapan Terima Kasih: Penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan selama proses penelitian, baik berupa masukan ilmiah, fasilitas, maupun motivasi sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Apresiasi juga disampaikan kepada pengembang platform ProTox atas tersedianya layanan prediksi toksisitas yang mendukung pelaksanaan penelitian ini.

Konflik kepentingan: Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian, penyusunan, maupun publikasi artikel ini. Penelitian dilaksanakan secara independen tanpa adanya pengaruh dari pihak mana pun yang dapat memengaruhi objektivitas, analisis, interpretasi hasil, maupun penyajian data yang dilaporkan dalam naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tutone M, Almerico AM. Computational strategies reshaping modern drug discovery. *Molecules*. 2026;31(2):200. <https://doi.org/10.3390/molecules31020200>
2. Vasava P, Pérez-Santín E, Rodríguez Solana R, et al. Toxicity prediction based on artificial intelligence: a review. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103372. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103372>
3. Amorim AMB, Piochi LF, Gaspar AT, Preto AJ, Rosário-Ferreira N, Moreira IS. Advancing drug safety in drug development: bridging computational predictions for enhanced toxicity prediction. *Chem Res Toxicol*. 2024;37(6):827–49. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00352>
4. Ripa JD, Ali S, Field M, Smithson J, Wangchuk P. From AI-assisted in silico computational design to preclinical in vivo models: a multi-platform approach to small molecule anti-IBD drug discovery. *Pharmaceuticals*. 2025;18(10):1536. <https://doi.org/10.3390/ph18101536>
5. Khalifa HO, Al Ramahi YM. After the hurricane: anti-COVID-19 drugs development, molecular mechanisms of action and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):739. <https://doi.org/10.3390/ijms25020739>
6. Temiz-Arpaci O, Ergoren MC, Manav-Agladioglu S, Nalbantoglu OU. A comprehensive review of remdesivir: clinical trials, applications, limitations, and future perspectives. *Curr Pharm Des*. 2023;29(25):1986–2001. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230721145603>
7. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2 and remdesivir effectiveness in a real-world setting. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(1):1–11. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad106>
8. Farsi Y, Tahvildari A, Arbabi M, Vaziri Z, Balistani B, Rahimian N, et al. Adverse drug events associated with remdesivir in real-world hospitalized patients with COVID-19, including vulnerable populations: a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2023;38(38):e346. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e346>
9. Meri M, Alander L, Salmela B, Raiskila M, Lappalainen M, Juvonen T, et al. Remdesivir: effectiveness and safety in hospitalized COVID-19 patients – analysis of retrospectively collected data from daily practice in the Omicron variant era and comparison with the pre-Omicron period. *Viruses*. 2025;17(6):793. <https://doi.org/10.3390/v17060793>
10. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, et al. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform*. 2025;26(5):bbaf533. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>
11. Bai H, Ma T, Ma R, Li J, Wang Y, Zhou P, et al. Machine learning-enabled drug-induced toxicity prediction. *Adv Sci*. 2025;12(22):e2413405. <https://doi.org/10.1002/advs.202413405>
12. Jeong J, Gasparyan M, Choi J. Advancing the quantitative understanding of adverse outcome pathways: current status, methodologies, and future directions. *Environ Toxicol Chem*. 2025;44(3):614–23. <https://doi.org/10.1093/etjnl/vgae063>
13. Crofton KM, Paparella M, Price A, Mangas I, Martino L, Terron A, et al. A developmental neurotoxicity adverse outcome pathway (DNT-AOP) with voltage gate sodium channel (VGSC) inhibition as a molecular initiating event (MiE). *EFSA J*. 2024;22(8):e8954. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8954>
14. Ngo A, Mangu VR, Patel R. AOP Network Box: an integrative framework for bridging adverse outcome pathways and biological networks. *Chem Res Toxicol*. 2026;39(3):412–25. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6c00041>

15. Masarone S, Beckwith KV, Wilkinson MR, Tuli S, Lane A, Windsor S, et al. Advancing predictive toxicology: overcoming hurdles and shaping the future. *Digit Discov.* 2025;4:303–15. <https://doi.org/10.1039/D4DD000257A>
16. Ru J, Sun H, Pan L, Xue Y, Wang J. In silico methods for drug-target interaction prediction. *Cell Rep Methods.* 2025;5(9):101432. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2025.101432>
17. Kania MK, Zadora PK, Rogala MK. Application of bioinformatics tools in network pharmacology and in silico research: SwissTargetPrediction, PASS Online, STRING, GeneCards, and CTD for anti-inflammatory compound analysis. *Comput Biol Med.* 2025;178:108687. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.108687>
18. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W513–20. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac303>
19. Lee H, Kim J, Kim JW, Lee Y. Recent advances in AI-based toxicity prediction for drug discovery. *Front Chem.* 2025;13:1632046. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1632046>
20. Roman DL, Roman M, Isvoran A. Computational assessment of pharmacological profiles and toxicity of bioactive compounds: a comparative study using multiple in silico platforms. *Toxics.* 2024;12(9):621. <https://doi.org/10.3390/toxics12090621>
21. Guo Y, Huang W, Zhu K, Huang L, Zhang J. Remdesivir in COVID-19: pros and cons. *Front Pharmacol.* 2026;17:1731244. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1731244>
22. Umemura T, Kato H, Mutoh Y, Hagihara M, Ikeda Y, Mikamo H. Safety evaluation of remdesivir administration in patients with severe renal impairment and coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025;25:780. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11153-5>
23. Braga RC, Alves VM, Muratov EN, Andrade CH, Tropsha A. Machine learning in toxicological sciences: opportunities for assessing drug toxicity. *Front Drug Discov.* 2024;4:1336025. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1336025>
24. Idakwo G, Luo M, Chen M, Hong H, Zhang C. AI-based toxicity prediction in drug discovery: recent advances, challenges, and future perspectives. *J Chem Inf Model.* 2023;63(20):6198–211. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00200>
25. Madden JC, Pawar G, Cronin MTD, et al. Advancing human health risk assessment: the role of new approach methodologies. *Front Toxicol.* 2025;7:1632941. <https://doi.org/10.3389/ftox.2025.1632941>
26. Rosolowski J, Weber T, Malakpour-Permlid A, Oredsson S. Revisiting 3Rs: rethinking replacement and new approach methodologies. *Front Toxicol.* 2025;7:1664209. <https://doi.org/10.3389/ftox.2025.1664209>
27. Jain S, Manganelli S, Gryshkova V, Rodrigues MA, Magarkar A. Methods in predictive toxicology 2023. *Front Pharmacol.* 2025;16:1556352. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1556352>
28. Wu L, Yan B, Han J, Li R, Xiao J, He S, et al. TOXRIC: a comprehensive database of toxicological data and benchmarks. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D1432–45. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1074>
29. Gianquinto E, Aldegahi M, Cole DJ, Guedes RC, Wade RC, Cavalli A, et al. Toward integrative predictive toxicology: advanced methods for drug toxicity and safety prediction. *WIREs Comput Mol Sci.* 2026;16(1):e70065. <https://doi.org/10.1002/wcms.70065>
30. Flynn NR, Miller GP, Swamidass SJ. Advancements in computational studies of drug toxicity. *Front Pharmacol.* 2023;14:1230409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1230409>