

Cdk5 Sebagai Target Potensial Penemuan Obat Anti Nyeri Kronik

Mohammad Fathul Qorib^{1*}, Abdul Khairul Rizki Purba², Annete d'Arqom³

^{1,2,3} Departemen Anatomi Histologi dan Farmakologi FK Unair, Surabaya, Indonesia

*Korespondensi : mohammad-f-q@fk.unair.ac.id

DOI. 10.29303/jku.v12i3.968

Article Info

Received : 24 Agustus 2023

Revised : 15 September 2023

Accepted : 19 September 2023

Abstract: Chronic pain is a very disturbing condition and to date, no effective and safe medicine has been found. This could be caused by existing drugs not targeting the key factor in pain transmission. Cdk5 is a protein kinase that has been shown to have a key role in the transmission of chronic pain. These important roles include: activation of TRPV1, NMDA, P/Q type voltage-dependent calcium channels, and ATP-gate P2X receptors. Cdk5 could be used as a potential target in the development of new anti-chronic pain drugs. Several aspects of concern in developing this drugs are the role of Cdk5 in physiological and pathological conditions because it's will be related to the risk of side effects. Another factor that really needs to be considered is the location of Cdk5 expression because it will related to the drug design. Several drugs that have been developed as Cdk5 inhibitors are roscovitin, olomoucine, and indirubin.

Keywords: Chronic pain, Cdk5, Cdk5 inhibitor

Citation: Qorib, M.F., Purba, A.K.R., d'Arqom, A. (2023). Cdk5 Sebagai Target Potensial Penemuan Obat Anti Nyeri Kronik. Jurnal Kedokteran Unram Vol 12 (3), (hal). Doi 10.29303/jku.v12i3.968.

Pendahuluan

Nyeri kronik merupakan satu kondisi yang bisa menyertai berbagai penyakit utama dalam tubuh, akan tetapi keluhan ini kemudian berkembang menjadi satu masalah tersendiri yang sangat mengganggu pasien (Mills et al., 2019). Pengobatan yang digunakan untuk mengatasi nyeri kronik yang ada masih belum cukup memuaskan karena angka kegagalan terapi nyeri kronik ini masih tinggi (Berger & Zelman, 2016; Schwan et al., 2019). Berbagai upaya penelitian telah dilakukan untuk mencari obat yang efektif untuk mengobati nyeri kronik tersebut. Beberapa protein dan reseptor yang berhubungan dengan proses patofisiologi nyeri kemudian dijadikan sebagai target potensial dalam menghilangkan keluhan nyeri kronik.

Salah satu protein kinase yang dalam beberapa tahun terakhir banyak diteliti dan bisa menjadi target potensial dalam tatalaksana nyeri kronik adalah Cdk5, karena merupakan protein kinase yang berperan penting dalam proses transmisi nyeri. Cdk5 berperan pada pengaktifan reseptor nyeri yang sangat penting yaitu TRPV1. Cdk5 juga memiliki peran dalam meningkatkan sinyal nyeri di area post sinap dengan meningkatkan aktifitas reseptor NMDA (Kumar Pareek, 2012). Peran penting dari Cdk5 tersebut dianggap sebagai satu peran kunci dalam transmisi nyeri khususnya pada kondisi nyeri kronik. Peran penting dari Cdk5 tersebut juga telah dibuktikan dalam penelitian menggunakan model hewan dengan nyeri kronik. Pada penelitian tersebut terbukti bahwa ekspresi Cdk5 yang tinggi berkorelasi positif dengan ekspresi TRPV1 yang

tinggi serta tanda inflamasi yang berat (Qorib et al., 2021). Hambatan pada fungsi Cdk5 ini kemudian dianggap sebagai target yang sangat potensial, akan tetapi hingga saat ini penjelasan tentang peran Cdk5 secara fisiologis dan patologis, serta penjelasan tentang organ tubuh mana saja yang mengekspresikan Cdk5 ini masih belum ada. Penjelasan tersebut akan sangat bermanfaat untuk mempertimbangkan desain obat, serta prediksi efek samping yang bisa terjadi.

Patofisiologi Nyeri Kronik

Rasa nyeri pada dasarnya merupakan suatu alarm pertahanan tubuh terhadap suatu rangsangan yang potensial menimbulkan suatu kerusakan jaringan. Rasa nyeri kemudian berubah menjadi bersifat patologis ketika nyeri tersebut mengganggu aktifitas atau berkembang menjadi nyeri kronik. Nyeri kronik memiliki patogenesis yang berbeda dengan nyeri akut. Beberapa faktor penting yang terlibat antara lain *nerve growth factor*, *microglia*, *AMP-activated protein Kinase*, dan *Cdk5* (Cohen & Lema, 2020; Kumar Pareek, 2012).

Nerve growth factor (NGF) adalah suatu neurotrophin yang berperan pada proses inflamasi dan nyeri. NGF akan berikatan dengan reseptor *tropomyosin receptor kinase A* (TrKA) dan p75. Ikatan NGF dengan reseptor TrKA di sel mast akan merangsang pelepasan histamin. Histamin tersebut akan menambah efek inflamasi serta meningkatkan rangsangan nyeri pada nosiseptor. NGF juga akan berikatan dengan TrKA yang ada pada nosiseptor dan akan menyebabkan peningkatan transkripsi berbagai neurotransmitter yang bertanggung jawab pada transmisi nyeri antara lain *substance P*, *calcitonin gene related peptide*, *brain-derived neurotrophic factor*, *vanilloid receptor 1*. Kondisi inilah yang kemudian menyebabkan transmisi nyeri menjadi lebih kuat sehingga rasa nyeri menjadi lebih berat dan bisa berlangsung lebih lama (Cohen & Lema, 2020). Peningkatan aktifitas NGF ini juga dapat mengaktifkan Cdk5 (Chen et al., 2010), dan peningkatan aktifitas Cdk5 ini akan semakin menguatkan transmisi nyeri (Kumar Pareek, 2012).

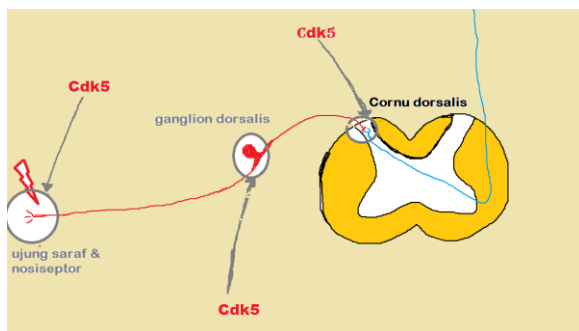
Microglia adalah sel dari sistem retikuloendotel saraf pusat. Microglia berperan

pada perbaikan sistem saraf atau biasa disebut sebagai neuroplastisitas. Saat terjadi kerusakan saraf, maka microglia ini akan menjadi aktif dan akan berperan pada beberapa hal yaitu: melindungi saraf yang mengalami jejas, memfagosit debris, melepaskan sitokin dan modulator inflamasi yang lain. Akibat dari proses tersebut adalah inisiasi dan propagasi proses inflamasi. Microglia ini dapat diaktifkan oleh berbagai faktor dan salah satu faktor penting yang dapat mengaktifkan mikroglia ini adalah MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinases*). Jalur MAPK yang aktif kemudian menyebabkan peningkatan aktifitas berbagai faktor pro inflamasi yang lain meliputi : IL-6, TNF- α , Cyclooxygenase 2 (Cox2), *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), serta IL-1 β . Kondisi peningkatan berbagai faktor pro-inflamasi tersebut yang kemudian dapat menyebabkan rasa nyeri semakin berat dan menetap (Cohen & Lema, 2020).

Peran Cdk5 dalam kondisi nyeri kronik

Cdk5 dan protein yang mengaktifkannya, p35, berperan pada proses sensitisasi nyeri akibat rangsangan nyeri yang hebat serta berlangsung lama (kronik). Ekspresi Cdk5 dapat ditemukan mengalami peningkatan di beberapa sistem saraf antara lain pada serabut C, ganglion dorsalis dan ganglion trigeminalis. Cdk5 akan mengalami peningkatan ekspresi di area saraf tersebut ketika terjadi rangsangan nyeri yang hebat atau berulang. Peningkatan ekspresi tersebut akan meningkatkan transportasi transmembran serta insersi TRPV1 dari badan golgi menuju membran sel saraf (Xing et al., 2012), serta akan memfosforilasi TRPV1 pada susunan asam amino threonin-407 sehingga TRPV1 menjadi aktif (Kumar Pareek, 2012; Utreras et al., 2009). Peningkatan translokasi serta fosforilasi TRPV1 tersebut akan meningkatkan sensitifitas nosiseptor terhadap rangsangan nyeri. Keadaan tersebut dapat menyebabkan kondisi nyeri yang bersifat patologis seperti hiperalgesia atau alodinia. Hiperalgesia yaitu suatu keadaan patologis dengan tanda atau gejala rasa nyeri yang hebat terhadap suatu rangsangan nyeri (noksius) yang bersifat ringan, sedangkan alodinia adalah suatu keadaan patologis dengan tanda atau gejala rasa nyeri akan timbul terhadap rangsangan yang bukan

bersifat noksius. Peningkatan aktifitas Cdk5 tidak hanya berhubungan dengan peningkatan aktifitas TRPV1 akan tetapi berbagai faktor penting lain yang sangat berperan pada transmisi nyeri menjadi lebih aktif. Beberapa faktor yang menjadi lebih aktif tersebut meliputi reseptor N-methyl-D -aspartate (NMDA), *P/Q type voltage-dependent calcium channel*, dan reseptor ATP-gate P2X. Semua reseptor tersebut merupakan reseptor penting dalam transmisi nyeri dan ikut terlibat dalam kejadian nyeri kronik (Kumar Pareek, 2012; Utreras et al., 2009). Studi *in vivo* menggunakan siRNA untuk menghambat ekspresi Cdk5 memberikan efek hypoalgesia terhadap rangsangan panas atau inflamasi. Hasil yang sama juga ditemukan pada studi *in vivo* menggunakan antagonis selektif Cdk5. Pemberian obat antagonis Cdk5 juga terbukti dapat meningkatkan efek antiinflamasi kortikosteroid (Pfänder et al., 2019). Hal ini juga ditemukan pada uji *in vivo* menggunakan siRNA untuk menghambat ekspresi p35, protein pengaktivasi Cdk5 pada tikus/mencit (Utreras et al., 2009). Beberapa temuan dan teori di atas menunjukkan bahwa Cdk5 adalah satu protein yang memiliki peran sangat penting dalam kejadian nyeri kronik dan inflamasi, sehingga bisa dijadikan sebagai target potensial dalam pengobatan nyeri kronik.



Gambar 1. Peran Cdk5 pada transmisi nyeri. Pada Ujung saraf sensoris Cdk5 mengaktifkan TRPV1 sehingga serabut sensoris lebih mudah terangsang. Cdk5 disintesa di ganglion dorsalis dan dapat meningkatkan *transmembrane location* dari TRPV1. Di cornu dorsalis Cdk5 meningkatkan aktifitas reseptor NMDA sehingga transmisi sinyal nyeri meningkat.

Lokasi Cdk5 pada sistem transmisi nyeri

Lokasi keberadaan suatu reseptor atau target obat merupakan faktor penting yang perlu dikaji dalam pengembangan obat baru. Lokasi target obat akan sangat menentukan keberhasilan obat untuk menjangkau dan mengikat target tersebut. Hal ini juga akan sangat berpengaruh pada pembuatan desain obat, dan akan sangat berhubungan dengan tingkat kesulitan serta biaya dalam pembuatannya.

Cdk5 banyak ditemukan ekspresinya di sistem saraf khususnya di otak. Pada jaras sensoris, Cdk5 dapat diidentifikasi di aksoplasma serabut saraf sensoris atau pada ganglion dorsalis dan pada kondisi nyeri kronik ekspresinya akan meningkat pada organ tersebut (Kumar Pareek, 2012; Qorib et al., 2021). Strategi terapi genetik menggunakan siRNA dan shRNA untuk menghambat ekspresi dan fungsi dari Cdk5 saat ini masih dalam tahap penelitian, tidak hanya dalam bidang nyeri/neurologi namun juga pada penyakit ginjal dan terapi kanker. Tantangan terbesar dalam penggunaan terapi genetik adalah pemilihan vector untuk membawa *RNA interference* menuju sel target yang spesifik (Chiker et al., 2015; Tian et al., 2022; Zheng et al., 2016).

Peran Cdk5 Dalam Kondisi Fisiologis

Peran Cdk5 dalam keadaan fisiologis juga perlu diperhatikan karena hal ini akan sangat berhubungan dengan resiko efek samping yang kemungkinan akan muncul ketika aktifitas Cdk5 dihambat. Cdk5 merupakan *family* dari protein kinase cyclin yang memiliki sekitar 20 *family*. Cdk5 dinilai berbeda jika dibandingkan dengan *family* Cdk yang lain karena Cdk5 lebih banyak berperan pada sel saraf postmitotik (Allnutt et al., 2020). Cdk5 berperan penting dalam tumbuh kembang otak dan diferensiasi neuron, *synaptic plasticity*, pertumbuhan neurite dan pembentukan akson. Cdk5 juga terbukti memiliki peran kunci dalam transmisi sinyal nyeri (Pao & Tsai, 2021).

Obat yang telah diteliti sebagai penghambat Cdk5

Beberapa penelitian telah dikembangkan untuk menemukan obat penghambat kerja Cdk5. Salah satu faktor yang harus dipertimbangkan dalam pengembangan obat anti Cdk5 adalah

tingkat kelarutan obat dalam lemak serta kemampuan untuk menembus jaringan saraf. Beberapa senyawa dan bahan alam yang terbukti dapat menghambat Cdk5 adalah:

Roscovitin

Roscovitin merupakan famili dari senyawa purin yang secara fisiologis terlibat dalam aktifitas berbagai molekul penting seperti ATP, NAD, FAD, guanine, dan adenin. Roscovitin memiliki beberapa nama lain yaitu CY-202 dan seliciclib. Roscovitin menghambat aktifitas Cdk5 dengan cara berkompetisi dengan ATP pada *binding pocket* Cdk5, sehingga Cdk5 tidak dapat diaktifkan oleh ATP. Kondisi ini akan menghentikan fungsi katalisis dari Cdk5. Roscovitin telah banyak digunakan untuk penelitian dasar ataupun terapan, dan roscovitin telah melewati uji klinis fase II sebagai obat anti kanker baik sebagai monoterapi ataupun dalam bentuk terapi kombinasi (Cicenas et al., 2015). Roscovitin dapat menghambat siklus pembelahan sel pada fase G1, G0, S, dan G2/M. roscovitin juga dapat menginduksi proses apoptosis pada berbagai jenis sel kanker. Roscovitin juga diteliti manfaatnya untuk beberapa penyakit antara lain glomerulonefritis, nyeri, *entrapment neuropati*, degenerasi saraf, serta degenerasi retina (Cicenas et al., 2015; Liu et al., 2017).

Olomoucine

Olomoucine (2-(2-hydroxyethylamino)-6-benzylamino-9-methylpurine) adalah bagian dari family purin seperti roscovitin. Olomoucine telah dibuktikan dapat menghambat aktifitas beberapa Cdk termasuk Cdk5 melalui hambatan kompetitif dengan ATP pada *binding pocket*nya. Efek pemberian olomoucine pada beberapa jenis sel baik pada tanaman ataupun hewan dapat menghentikan siklus pembelahannya. Olomoucine juga terbukti dapat menghambat sintesa DNA penyandi IL2 (Abraham et al., 1995). Hingga saat ini olomoucine banyak digunakan sebagai antimitotic dan antitumor (Havlíček et al., 1997).

Indirubin

Indirubin merupakan salah satu bahan nanomolar yang telah terbukti dapat menghambat aktifitas Cdk5. Hambatan ini terjadi melalui ikatan indirubin dengan *glycogen synthase kinase-3beta* (GSK-3 beta) yaitu tempat ikatan ATP untuk mengaktifkan Cdk5. Cara kerja indirubin ini mirip dengan roscovitin dan olomoucine. Indirubin ini terkandung dalam tanaman Danggui Longhui Wan yang digunakan untuk pengobatan di China (Leclerc et al., 2001). Indirubin juga terkandung dalam tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia yaitu *Indigofera tinctoria* atau juga dikenal sebagai tanaman tarum. Tanaman ini telah lama dikenal di Indonesia dan dijadikan sebagai pakan ternak. *Indigofera tinctoria* bisa menjadi satu kandidat yang menjanjikan untuk digunakan sebagai obat anti nyeri kronik (Aobchey et al., 2007; Muzayyinah, 2014; Wahyuningsih et al., 2017).

Dinaciclib

Dinaciclib merupakan penghambat cyclin-dependent kinase (Cdk) baru dan kuat yang menargetkan Cdk2, Cdk5, Cdk1, dan Cdk9 dengan potensi tinggi (Lin et al., 2017; Nemunaitis et al., 2013). Dinaciclib memiliki IC50 sebesar 1 nM untuk Cdk2, 1 nM untuk Cdk5, 3 nM untuk Cdk1, dan 4 nM untuk Cdk9. Dinaciclib telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam model pengobatan praklinis untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker tiroid dan kolangiokarsinoma (Lin et al., 2017; Saqub et al., 2020). Dinaciclib menekan proliferasi sel, menginduksi apoptosis, dan menargetkan penanda molekuler yang terkait dengan pertumbuhan kanker (Saqub et al., 2020). Dinaciclib telah dievaluasi dalam studi klinis untuk keamanan, tolerabilitas, dan bioaktivitasnya pada pasien dengan keganasan (Nemunaitis et al., 2013). Dinaciclib juga telah menunjukkan efek terapeutik pada pasien dengan mieloma multipel yang kambuh (Kumar et al., 2015).

Kesimpulan

Cdk5 memiliki peran kunci dalam transmisi nyeri kronik sehingga bisa dijadikan sebagai target pengobatan nyeri kronik. Cdk5 dapat ditemukan ekspresinya pada organ saraf

sehingga perlu dipertimbangkan tentang desain obat yang mampu menembus sistem saraf. Beberapa efek samping yang mungkin bisa terjadi adalah yang berhubungan dengan tumbuh kembang otak karena Cdk5 memiliki peran fisiologis dalam hal tersebut.

Acknowledgemnt

-

Daftar pustaka

- Abraham, R. T., Acquarone, M., Andersen, A., Asensi, A., Bellé, R., Berger, F., Bergounioux, C., Brunn, G., Buquet-Fagot, C., & Fagot, D. (1995). Cellular effects of olomoucine, an inhibitor of cyclin-dependent kinases. *Biology of the Cell*, 83(2-3), 105-120. [https://doi.org/10.1016/0248-4900\(96\)81298-6](https://doi.org/10.1016/0248-4900(96)81298-6)
- Allnutt, A. B., Waters, A. K., Kesari, S., & Yenugonda, V. M. (2020). Physiological and Pathological Roles of Cdk5: Potential Directions for Therapeutic Targeting in Neurodegenerative Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(9), 1218-1230. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00096>
- Aobchey, P., Sinchaikul, S., Phutrakul, S., & Chen, S. T. (2007). Simple purification of indirubin from *Indigofera tinctoria* Linn. and inhibitory effect on MCF-7 human breast cancer cells. *Chiang Mai J. Sci.*, 34(3), 329-337.
- Berger, J. M., & Zelman, V. (2016). Pathophysiology of Chronic Pain. *Pain Medicine*, 1(2 SE-Lecture). <https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/12>
- Chen, M.-C., Lin, H., Hsu, F.-N., Huang, P.-H., Lee, G.-S., & Wang, P. S. (2010). Involvement of cAMP in nerve growth factor-triggered p35/Cdk5 activation and differentiation in PC12 cells. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 299(2), C516-27. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00534.2009>
- Chiker, S., Pennaneach, V., Loew, D., Dingli, F., Biard, D., Cordelières, F. P., Gemble, S., Vacher, S., Bieche, I., Hall, J., & Fernet, M. (2015). Cdk5 promotes DNA replication stress checkpoint activation through RPA-32 phosphorylation, and impacts on metastasis free survival in breast cancer patients. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 14(19), 3066-3078. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1078020>
- Cicenas, J., Kalyan, K., Sorokinas, A., Stankunas, E., Levy, J., Meskinyte, I., Stankevicius, V., Kaupinis, A., & Valius, M. (2015). Roscovitine in cancer and other diseases. *Annals of Translational Medicine*, 3(10), 1-12. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.61>
- Cohen, I., & Lema, M. J. (2020). What's new in chronic pain pathophysiology. *Canadian Journal of Pain*, 4(4), 13-18. <https://doi.org/10.1080/24740527.2020.1752641>
- Havlíček, L., Hanuš, J., Veselý, J., Leclerc, S., Meijer, L., Shaw, G., & Strnad, M. (1997). Cytokinin-Derived Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis and cdc2 Inhibitory Activity of Olomoucine and Related Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(4), 408-412. <https://doi.org/10.1021/jm960666x>
- Kumar Pareek, T. (2012). Cdk5: An Emerging Kinase in Pain Signaling. *Brain Disorders & Therapy*, 01(s1). <https://doi.org/10.4172/2168-975x.s1-003>
- Kumar, S. K., LaPlant, B., Chng, W. J., Zonder, J., Callander, N., Fonseca, R., Fruth, B., Roy, V., Erlichman, C., & Stewart, A. K. (2015). Dinaciclib, a novel CDK inhibitor, demonstrates encouraging single-agent activity in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, 125(3), 443-448. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573741>
- Leclerc, S., Garnier, M., Hoessel, R., Marko, D., Bibb, J. A., Snyder, G. L., Greengard, P., Biernat, J., Wu, Y. Z., Mandelkow, E. M., Eisenbrand, G., & Meijer, L. (2001).

- Indirubins inhibit glycogen synthase kinase-3 beta and CDK5/p25, two protein kinases involved in abnormal tau phosphorylation in Alzheimer's disease. A property common to most cyclin-dependent kinase inhibitors? *The Journal of Biological Chemistry*, 276(1), 251–260. <https://doi.org/10.1074/jbc.m002466200>
- Lin, S. F., Lin, J. Der, Hsueh, C., Chou, T. C., & Wong, R. J. (2017). A cyclin-dependent kinase inhibitor, dinaciclib in preclinical treatment models of thyroid cancer. *PLoS ONE*, 12(2), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172315>
- Liu, J., Yang, J., Xu, Y., Guo, G., Cai, L., Wu, H., Zhao, Y., & Zhang, X. (2017). Roscovitine, a CDK5 Inhibitor, Alleviates Sevoflurane-Induced Cognitive Dysfunction via Regulation Tau/GSK3 β and ERK/PPAR γ /CREB Signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 44(2), 423–435. <https://doi.org/10.1159/000485008>
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Muzayyinah. (2014). Indigofera: "Kini dan Nanti." *Bioedukasi: Jurnal Pendidikan Biologi*, 7(2), 23. <https://doi.org/10.20961/bioedukasi-uns.v7i2.2932>
- Nemunaitis, J. J., Small, K. A., Kirschmeier, P., Zhang, D., Zhu, Y., Jou, Y. M., Statkevich, P., Yao, S. L., & Bannerji, R. (2013). A first-in-human, phase 1, dose-escalation study of dinaciclib, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, administered weekly in subjects with advanced malignancies. *Journal of Translational Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-259>
- Pao, P. C., & Tsai, L. H. (2021). Three decades of Cdk5. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00774-y>
- Pfänder, P., Fidan, M., Burret, U., Lipinski, L., & Vettorazzi, S. (2019). *Cdk5 Deletion Enhances the Anti-inflammatory Potential of GC-Mediated GR Activation During Inflammation*. 10(July), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01554>
- Qorib, M. F., Reny, I., Sudjarwo, S. A., & Basori, A. (2021). The Role of Cdk5 and TRPV1 in Meloxicam Resistance Signal Transduction in Rat Experiencing Chronic Pain. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(3), 3775–3784. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i3.15884>
- Saqub, H., Proetsch-Gugerbauer, H., Bezrookove, V., Nosrati, M., Vaquero, E. M., de Semir, D., Ice, R. J., McAllister, S., Soroceanu, L., Kashani-Sabet, M., Osorio, R., & Dar, A. A. (2020). Dinaciclib, a cyclin-dependent kinase inhibitor, suppresses cholangiocarcinoma growth by targeting CDK2/5/9. *Scientific Reports*, 10(1), 18489. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75578-5>
- Schwan, J., Sclafani, J., & Tawfik, V. L. (2019). Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiology Clinics*, 37(3), 547–560. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.012>
- Tian, Z., Feng, B., Wang, X.-Q., & Tian, J. (2022). Focusing on cyclin-dependent kinases 5: A potential target for neurological disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 1030639. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1030639>
- Utreras, E., Futatsugi, A., Pareek, T. K., & Kulkarni, A. B. (2009). Molecular roles of Cdk5 in pain signaling. In *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* (Vol. 6, Issue 3, pp. 105–111). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2009.04.004>
- Wahyuningsih, S., Ramelan, A. H., Wardani, D. K., Aini, F. N., Sari, P. L., Tamtama, B. P. N.,

- & Kristiawan, Y. R. (2017). Indigo Dye Derived from *Indigofera Tinctoria* as Natural Food Colorant. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 193(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/193/1/012048>
- Xing, B. M., Yang, Y. R., Du, J. X., Chen, H. J., Qi, C., Huang, Z. H., Zhang, Y., & Wang, Y. (2012). Cyclin-dependent kinase 5 controls TRPV1 membrane trafficking and the heat sensitivity of nociceptors through KIF13B. *Journal of Neuroscience*, 32(42), 14709-14721. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1634-12.2012>
- Zheng, Y.-L., Zhang, X., Fu, H.-X., Guo, M., Shukla, V., Amin, N. D., E, J., Bao, L., Luo, H.-Y., Li, B., Lu, X.-H., & Gao, Y.-C. (2016). Knockdown of Expression of Cdk5 or p35 (a Cdk5 Activator) Results in Podocyte Apoptosis. *PloS One*, 11(8), e0160252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160252>