

STUDI *IN SILICO* SENYAWA FENOLIK DARI TANAMAN ZAITUN (*Olea europaea* L.)
SEBAGAI INHIBITOR HER2 PADA KANKER PAYUDARA

L. Pangestu*, W. Oktavelia, F. Ardiansyah, A. Khalilah, E. Novianti, S. Hidayat, T. N. Apriliya,
Mughtaridi

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia
Email: lauren19002@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Sebesar 11,7% dari 19,3 juta kasus kanker yang terjadi pada tahun 2020 merupakan kasus kanker payudara. Kanker ini umumnya disebabkan karena ekspresi berlebih dari protein HER-2 yang berperan dalam proliferasi dan pertumbuhan sel. Salah satu tipe kanker payudara, *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC), menyumbang 10-20% dari semua kasus kanker payudara. Sebagai obat kanker payudara, lapatinib, telah digunakan untuk pasien kanker payudara positif-HER2. Namun, telah diketahui bahwa obat tersebut dapat meningkatkan metastasis sel TNBC. Maka, diperlukan pencarian senyawa baru yang dapat lebih efektif dan aman untuk pengobatan kanker payudara, seperti senyawa yang terkandung dalam *extra virgin olive oil* (EVOO) dari tanaman zaitun yang mampu menghambat aktivitas tirosin kinase dari protein HER-2. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui interaksi molekuler dan profil farmakokinetik senyawa turunan fenolat dari kandungan EVOO. Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggabungkan metode Studi *In silico* dilakukan dengan simulasi penambatan molekuler, memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa, serta *drug-likeness* yang mengacu pada *Lipinski's Rule of Five*. Senyawa 1-Acetoxypinoresinol merupakan senyawa terbaik berdasarkan hasil penambatan molekuler dan profil farmakokinetiknya dengan *free binding energy* sebesar -4,74 kcal/mol, konstanta inhibisi 335,19 μm , dan terdapat interaksi dengan residu asam amino Asn237. Adapun Nilai HIA dan *caco-2* sebesar 93,96% dan 27,75%, nilai PPB dan BBB sebesar 77,58% dan 0,026%, serta tidak bersifat mutagenik dan karsinogenik. Hasil yang didapatkan menyatakan bahwa Senyawa 1-Acetoxypinoresinol memiliki potensi sebagai inhibitor HER2 yang paling baik diantara senyawa lainnya yang terdapat dalam kandungan EVOO.

Kata kunci: *extra virgin olive oil*, HER-2, *in silico*, kanker payudara

ABSTRACT

About 11.7% of the 19.3 million cancer cases in 2020 were breast cancer. This cancer is generally caused by overexpression of the HER-2 protein that plays a role in cell proliferation and growth. One type of breast cancer, Triple Negative Breast Cancer (TNBC), accounts for 10-20% of all breast cancer cases. Lapatinib is one of a drug used for HER2-positive breast cancer patients. However, the drug can promote TNBC cell metastasis. Thus, it is necessary to search for more effective and safer compounds, such as compounds contained in extra virgin olive oil (EVOO) from olive plants for breast cancer treatment that can inhibit the activity of tyrosine kinase from the HER-2 protein. The purpose was to determine molecular interactions and pharmacokinetic profiles of phenolic derivatives from EVOO. The method used in this study was *in silico* study method carried out by simulating molecular docking, predicting the pharmacokinetic and toxicity profiles of compounds, as well as drug-likeness that refers to Lipinski's Rule of Five. Compound 1-Acetoxypinoresinol is the best compound based on molecular docking results and its pharmacokinetic profile with a free binding energy of -4.74 kcal/mol, an inhibition constant of 335.19 μm , and interactions with the amino acid residue Asn237. The HIA and *caco-2* values were 93.96% and 27.75%, PPB and BBB values were 77.58% and 0.026%, and not mutagenic and carcinogenic. The results obtained stated that Compound 1-Acetoxypinoresinol has the potential to be the best HER2 inhibitor among other compounds contained in EVOO content.

Keywords: breast cancer, extra virgin olive oil, HER-2, *in silico*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif dengan jumlah kasus yang selalu meningkat setiap tahunnya sebagai penyebab kematian kedua terbanyak. Jenis kanker kedua setelah kanker paru-paru yang mempunyai jumlah kasus terbanyak adalah kanker payudara (WHO, 2021). Berdasarkan data Globocan (2020), dari total 19,3 juta kasus kanker di seluruh dunia, sebesar 11,7 persennya merupakan kasus kanker payudara dengan total mencapai 2,2 juta kasus (The Global Cancer Observatory, 2021). Di Indonesia, kanker menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak. Pada tahun 2018, sebanyak 207.210 angka kematian disebabkan oleh penyakit kanker, dengan kanker payudara sebagai kanker yang memiliki persenan tertinggi, sebesar 11% dari keseluruhan kasus (WHO, 2020)

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara yang dapat menyebabkan sel-sel atau jaringan tersebut menjadi abnormal (American Cancer Society, 2017). Sekitar 30% dari kejadian kasus kanker payudara disebabkan oleh kelebihan ekspresi dari protein *Human Epidermal Receptor-2* (HER-2) yang berperan dalam proliferasi, migrasi, dan juga pertumbuhan sel. Ekspresi berlebih ini akan mengaktifasi Bcl-2 yang bersifat antiapoptosis di dalam tubuh sehingga akan menekan jumlah kematian sel dengan cara mengganggu jalur intrinsik dan ekstrinsik pada jalur apoptosis (Rastini *et al.*, 2019)

Banyak obat kanker yang bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor HER-2 sebagai ligan, dimana reseptor ini mempunyai residu kunci ikatan Glu2, Asp4, Pro15, Pro16, dan Phe17 (Sun *et al.*, 2013). Selain itu, terdapat juga residu asam amino katalitik HER-2, yang merupakan residu kunci yang berkontribusi terhadap terjadinya inhibisi, yaitu Asn237 dan Asp240 (Organesyan *et al.*, 2018). Residu asam amino ini memiliki peran penting dalam respon imun dengan mengatur aktivasi limfosit T, limfosit B, sel pembunuh alami dan makrofag. Kemudian mengatur keadaan redoks seluler, ekspresi gen dan proliferasi limfosit; dan memproduksi antibodi, sitokin dan zat sitotoksik lainnya (You *et al.*, 2018).

Adapun biaya yang cukup tinggi serta efek samping penggunaan terapi kanker saat ini menyebabkan kebanyakan orang menggunakan obat herbal sehingga dibutuhkan

pengembangan obat baru terhadap kanker, khususnya kanker payudara. Beberapa tanaman telah banyak diteliti dan memiliki aktivitas kanker, salah satunya adalah *extra virgin olive oil* (EVOO) atau yang dikenal sebagai minyak zaitun. EVOO yang merupakan senyawa turunan fenolat memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas tirosin kinase dari protein HER-2, menurunkan ekspresi reseptor HER-2, menginduksi kematian sel, serta menghambat perubahan fenotipe yang diakibatkan oleh HER-2 (Nowdijeh *et al.*, 2019 ; Moral and Escrich, 2022). Polifenol pada EVOO secara signifikan mengurangi autofosforilasi tirosin. Penurunan regulasi HER-2 yang diinduksi terjadi terlepas dari mekanisme molekular yang berkontribusi pada ekspresi berlebih HER-2 (Liao *et al.*, 2016)

Dalam usaha mengembangkan kandidat obat baru dari tanaman *Olea europaea* ini dapat melalui studi awal berupa studi *in silico* yang kemudian bisa diuji lebih lanjut pada skala laboratorium. Adapun studi *in silico* ini dimaksudkan untuk mengetahui dan membandingkan interaksi antara kompleks ligan-reseptor senyawa dari kandungan EVOO terhadap reseptor HER-2 dengan interaksi obat Lapatinib terhadap reseptor HER-2, kemudian didapatkan senyawa terbaik yang memiliki potensi sebagai pengobatan kanker payudara

MATERI DAN METODE

Peralatan

Komputer pribadi dengan CPU Intel® Core™ i5-4300, 2.38 GHz, dan RAM 8 GB. Program ChemDraw Ultra 12 untuk menggambar struktur 2D dan mengekspresikan struktur 3D dari ligan. Program AutoDock 4.2.6 dan AutoDockTools 1.5.6 untuk melakukan simulasi penambatan molekular. Klien BIOVIA Discovery Studio 2020 untuk memvisualisasikan struktur 3D.

Cara Kerja

Akuisisi Struktur

Struktur protein HER2 diunduh dari laman Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/>) dengan kode ID IN8Z. Pemisahan ligan alami dengan reseptor dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2017 R2 Client. Struktur 3D dari ligan digambar dan dioptimalkan menggunakan ChemDraw Ultra 12.0 (PerkinElmer Inc.). Lapatinib dipilih sebagai senyawa pembanding

dan strukturnya diunduh dari laman Pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Protein dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan bawaan menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio. Selanjutnya, ligan yang digunakan dipreparasi dengan minimisasi energi pada struktur 3D menggunakan *software* Chem3D Pro 12.0

Simulasi Penambatan Molekuler

Ligan dan reseptor disiapkan menggunakan AutodockTools 1.5.6. Ukuran dari *grid box* yang digunakan 18 x 12 x 18 ($x = -19,224$; $y = -72,372$; dan $z = 121,212$) dengan jarak 0,375 Å. Lalu, diimplementasikan 100 Algoritma Genetik Lamarckian untuk semua percobaan penambatan molekuler. AutodockTools 1.5.6. digunakan untuk mensimulasikan proses penambatan molekuler. Afinitas pengikatan senyawa dipelajari menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Prediksi farmakokinetik (absorpsi, distribusi, dan metabolisme) dan toksisitas, yaitu diantaranya *Human Intestinal Absorption* (HIA), *CaCo2*, *Plasma Protein Binding* (PPB), *Blood-Brain Barrier* (BBB), potensi mutagen, karsinogenik yang dapat dilihat melalui situs PreADMET.

Lima Aturan Lipinski

Pada lima aturan Lipinski, senyawa yang dapat digunakan sebagai kandidat senyawa aktif pada obat memiliki syarat meliputi ikatan hidrogen akseptor ≤ 10 , ikatan hidrogen donor ≤ 5 , berat molekul ≤ 500 , dan juga nilai $\log P \leq 5$.

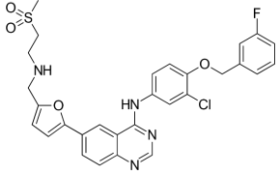
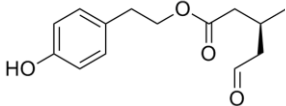
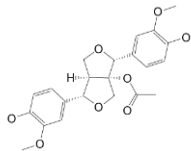
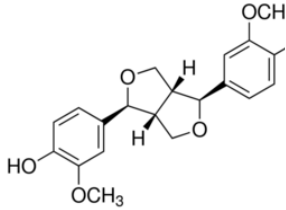
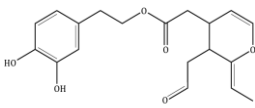
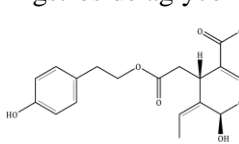
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kanker Payudara merupakan salah satu penyakit kanker yang umum terjadi pada wanita. Dari total semua wanita dengan penyakit kanker, 25% diantaranya didiagnosis

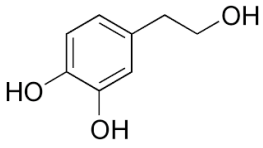
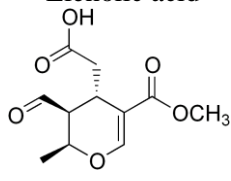
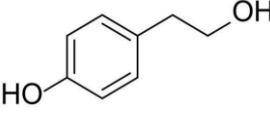
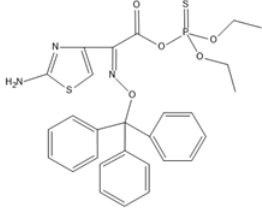
menderita kanker payudara. Kanker payudara terutama terjadi karena adanya mutasi yang diturunkan dalam gen yang meliputi BRCA1 dan BRCA2. Pada pengujian simulasi penambatan molekuler kali ini menggunakan sembilan senyawa uji dan satu senyawa obat pembanding. Lapatinib digunakan sebagai obat pembanding, dikarenakan obat ini telah biasa digunakan dengan obat lain untuk mengobati kanker payudara jenis *HER2-positive*. Namun, diketahui terdapat salah satu tipe kanker payudara yaitu *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) yang menyumbang 10-20% dari semua kasus kanker payudara dan menjadi sel kanker payudara dengan tingkat agresivitas yang tinggi jika dibandingkan dengan sel kanker payudara lainnya. Secara tak terduga, obat lapatinib yang sering digunakan tersebut memiliki kekurangan karena diketahui meningkatkan metastasis dari sel TNBC. Oleh karena itu, diperlukan pencarian senyawa baru yang dapat lebih efektif dan aman untuk pengobatan kanker payudara.

Salah satunya yaitu senyawa yang terkandung dalam *extra virgin olive oil* (EVOO). Terdapat sembilan senyawa yang terkandung dalam EVOO yang memiliki aktivitas sebagai inhibitor protein HER-2 dan berpotensi untuk digunakan sebagai obat alternatif terapi kanker payudara yaitu pinoresinol, 1-acetoxypinoresinol, oleocanthal, oleuropein aglycone, ligstroside aglycone, hydroxytyrosol, elenolic acid, DAOA, dan tyrosol. Simulasi penambatan molekuler dilakukan pada sembilan senyawa uji dan satu senyawa obat sebagai pembanding yang diawali dengan validasi metode dengan melakukan *redocking* terhadap ligan alami dari HER-2 (PDB ID : 1n8z) dengan nilai RMSD hasil validasi sebesar 1,878 Å yang menunjukkan metode ini telah tervalidasi dan memenuhi syarat, yaitu $\text{RMSD} < 2\text{Å}$ ataupun masih berada pada rentang 2Å - 3Å (Ramirez & Caballero, 2018). Tabel 1 dibawah ini menunjukkan data hasil luaran simulasi penambatan molekuler.

Tabel 1. Data Hasil Luaran Simulasi Penambatan Molekuler

Senyawa	Cluster	Binding Energy (kkal/mol)	Ki (uM)	Ikatan Hidrogen
Lapatinib (Obat Pemandang)	17	-6,47	229,24	Gln56 Asn237
				
Oleocanthal	32	-3,29	3880	Asn237 Gln2 Gly240
				
1-acetoxypinoresinol	47	-4,74	335,19	Asn237 Gly240
				
Pinoresinol	92	-5,17	162,99	Gly240 Ser228 Cys230 His227 Leu231 Gln56 Ser272
				
Oleuropein aglycone	35	-3,07	5570	Gln56 Gln2 Asn237
				
Ligstroside aglycone	40	-4,24	779,11	Asn237 Cys230 Cys273 Ser239
				

Studi *In Silico* Senyawa Fenolik dari Tanaman Zaitun (*Olea Europaea* L.) sebagai
Inhibitor Her2 pada Kanker Payudara
(L. Pangestu, W. Oktavelia, F. Ardiansyah, A. Khalilah, E. Novianti, S. Hidayat, T. N. Apriliya, Muchtaridi)

Hydroxytyrosol	96	-4,63	407,10	His27 Cys230 Cys233 Glu57
				
Elenolic acid	1	-4,09	5350	Cys230
				
Tyrosol	60	-0,76	446,71	Asn237
				
DAOA	43	-4,49	509,49	Asn237 Gly240 Ser228
				

Tabel 2 : Profil Farmakokinetik dan Prediksi Toksisitas

Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme					Toksisitas	
	HIA (%)	Caco2 (%)	PPB (%)	BBB (%)	CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4	Mutagen	Karsinogen
Lapatinib (Obat Pembanding)	96,86	17,99	97,56	0,03	-	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Non-mutagen	Negatif
1-acetoxypinoresinol	93,96	27,75	77,58	0,026	-	Ya	Ya	Tidak	Ya	Non-mutagen	Negatif

Pada Tabel 2 tercantum parameter farmakokinetik dari senyawa uji terbaik berdasarkan simulasi penambatan molekuler yaitu 1-acetoxypinoresinol. Parameter terdiri

dari absorpsi, yaitu nilai HIA dan CaCo-2 dan distribusi, yaitu nilai PPB dan BBB. Adapun parameter toksisitas, yaitu melihat sifat mutagen dan karsinogen.

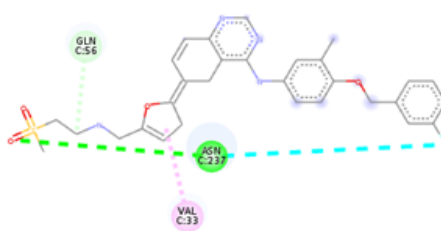
Tabel 3. Sifat Fisikokimia senyawa berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*

Senyawa	Berat molekul	Log P	Ikatan hidrogen		Memenuhi/Tidak Memenuhi
			Donor	Akseptor	
Lapanitib (Obat Pembeding)	582,07	4,84	1	1	Memenuhi
1-acetoxypinoresinol	416,43	2,30	1	0	Memenuhi

Lipinski's Rule of Five (RO5) memberikan pertimbangan untuk senyawa aktif obat dengan administrasi secara oral karena RO5 berkaitan dengan penerimaan kelarutan dan permeabilitas senyawa di dalam saluran pencernaan. Tabel 3 menunjukkan lima aturan Lipinski dari senyawa terbaik yang diujikan

Berdasarkan pengamatan tersebut, dari sembilan senyawa tersebut kemudian dipilih satu senyawa yang memiliki potensi efektivitas sebagai obat yang lebih baik. Senyawa tersebut ialah 1-acetoxypinoresinol. Senyawa tersebut dipilih karena memiliki potensi efektivitas sebagai obat yang bagus berdasarkan parameter nilai energi ikatan dan konstanta inhibisinya. Semakin kecil nilai energi ikatan dan konstanta inhibisinya, maka senyawa tersebut semakin bagus untuk dijadikan obat alternatif. Dalam percobaan yang sudah dilakukan, *binding energy* dan konstanta yang terdapat pada 1-acetoxypinoresinol, dengan nilai *binding*

energy adalah -4,74 dan konstanta inhibisinya adalah 335,19. Dalam penentuan senyawa terbaik hal tersebut, harus dilihat faktor-faktor lain seperti PreADMET dan ikatan-ikatannya. PreADMET terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas. Absorpsi terdiri dari HIA (*Human Intestinal Absorption*) dan Caco-2. Distribusi terdiri dari PPB dan BBB. Metabolisme terdiri dari CYP dan toksisitas yang dilihat dari mutagen dan karsinogen. Ikatan dari senyawa dapat menentukan efektivitas senyawa tersebut. Ikatan yang harus dilihat dari senyawa tersebut adalah ikatan hidrogen. Kemudian ikatan hidrogen pada senyawa yang di uji tersebut dibandingkan dengan ikatan hidrogen yang terdapat pada senyawa pembeding. Hasil dari pengujian ikatan hidrogen yang memiliki persamaan antara senyawa uji dan senyawa pembeding adalah Asn237.

**Gambar 1.** Interaksi Senyawa 1-Acetoxypinoresinol Dengan Protein HER-2**Gambar 2.** Interaksi senyawa 1-acetoxypinoresinol dengan Protein HER-2

Nilai HIA sendiri menunjukkan derajat penyerapan zat aktif di usus manusia dengan pembagian kategori, yaitu HIA 0-20% termasuk kategori rendah, 20-70% termasuk kategori sedang, dan 70-100% termasuk kategori tinggi (Cheng et al., 2013). Memprediksi penyerapan obat oleh usus manusia (HIA%) sangat penting untuk mengidentifikasi calon senyawa obat yang potensial. Pemodelan sel Caco-2 direkomendasikan sebagai model *in vitro* yang baik untuk memprediksi penyerapan zat aktif yang diberikan secara oral. Kualitas serapan sel Caco-2 dikategorikan menjadi tiga kelompok, yaitu <4 (rendah), 4-70 (sedang), > 70 (tinggi) (Mohite and Pawar, 2019). Pada uji kali ini, 1-acetoxypinoresinol mempunyai HIA 93,96 dan nilai Caco-2 27,75. Dari literatur yang telah didapatkan, dapat disimpulkan dari nilai HIA, senyawa ini masuk ke dalam kategori penyerapan obat oleh usus dengan tingkat sedang. Lalu, pada nilai Caco-2 yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa senyawa ini memiliki kualitas penyerapan sel yang sedang.

Suatu obat lebih efisien jika bebas melintasi membran dan mencapai target dibandingkan berikatan dengan protein plasma. Kekuatan berikatan dengan protein plasma dapat diketahui melalui nilai PPB atau *Protein Plasma Binding*. Pengkategorian nilai PPB dibagi menjadi dua berdasarkan ikatannya dengan protein, yaitu mengikat secara kuat dengan protein plasma yang nilainya lebih dari 90%, sedangkan mengikat secara lemah dengan protein plasma yang nilainya kurang dari 90% (Kumar et al., 2018) Pada uji ini, 1-acetoxypinoresinol mempunyai nilai PPB masing-masing yaitu 77,58%. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa senyawa ini berikatan secara lemah dengan protein plasma.

Obat pada umumnya harus tidak melewati sawar darah otak apabila target dari obat tersebut tidak berhubungan dengan sistem saraf (Kumar et al., 2018) Nilai BBB atau *Blood Brain Barrier* dapat menunjukkan apakah suatu obat yang diuji melewati sawar darah otak atau tidak. Nilai BBB terbagi menjadi 3 kategori, yaitu tinggi, sedang, dan rendah berdasarkan kekuatan absorbansinya, yaitu masing-masing lebih dari 2, diantara 2 hingga 0,1, dan kurang dari 0,1. Senyawa 1-acetoxypinoresinol mempunyai nilai BBB yaitu 0,026 dimana dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa 1-

acetoxypinoresinol mempunyai kekuatan absorbansi yang lemah.

Untuk menentukan toksisitas senyawa dapat dilakukan pada situs PreADMET. Hasil uji positif menggambarkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan/atau karsinogenik (Hardjono, 2016). Senyawa 1-acetoxypinoresinol tidak bersifat mutagenik dan juga karsinogen. Sehingga, dari uji toksisitas ini dapat disimpulkan bahwa senyawa yang dapat berpotensi sebagai obat adalah 1-acetoxypinoresinol karena tidak bersifat mutagenik dan tidak karsinogen.

Setelah membandingkan beberapa parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas dari ketiga senyawa yang dinilai memiliki potensi sebagai obat, dapat dinilai bahwa senyawa yang paling berpotensi untuk dijadikan kandidat senyawa obat adalah 1-acetoxypinoresinol. Hal ini dapat dilihat dari parameter absorpsi, distribusi, dan metabolisme ketiga senyawa memiliki kesamaan, akan tetapi dari toksisitasnya hanya 1-acetoxypinoresinol yang bersifat non-mutagen dan non-karsinogen sehingga senyawa ini berpotensi aman untuk digunakan sebagai senyawa obat.

Pada penelitian senyawa obat, penting untuk melakukan pengujian *drug-likeness* dari senyawa uji dengan melihat sifat fisikokimia dari ligan uji sehingga dapat ditentukan sifat hidrofobik/hidrofilik senyawa yang bertujuan agar dapat melalui membran sel secara difusi pasif. Aturan Lipinski menyatakan bahwa suatu ligan minimal memenuhi syarat, yaitu nilai $\log P \leq 5$, berat molekul ≤ 500 , ikatan hidrogen akseptor ≤ 10 , dan ikatan hidrogen donor ≤ 5 (Adriani, 2018). Nilai $\log P$ berkaitan dengan polaritas dari senyawa, yaitu besarnya nilai $\log P$ berbanding lurus dengan sifat hidrofobik. Jika molekul bersifat terlalu hidrofobik, maka toksisitasnya cenderung lebih tinggi karena mudah tersebar secara luas di dalam tubuh yang dapat menyebabkan berkurangnya selektivitas ikatan terhadap protein target. Jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor menunjukkan bahwa nilai kapasitas ikatan hidrogen yang semakin tinggi menyebabkan energi yang dibutuhkan dalam proses terjadinya absorpsi semakin tinggi juga (Syahputra et al., 2014). Adapun senyawa 1-acetoxypinoresinol ini memenuhi semua aturan Lipinski dengan berat molekul 416,426, nilai $\log P$ 2,303, serta 1 ikatan hidrogen donor dan tidak ada ikatan hidrogen akseptor.

SIMPULAN

Berdasarkan pengujian simulasi docking yang telah dilakukan sembilan senyawa uji dan satu senyawa obat pembanding, yaitu lapatinib sebagai obat pembanding, kemudian pinoresinol, 1-acetoxypinoresinol, oleocanthal, oleuropein aglycone, ligstroside aglycone, hydroxytyrosol, elenolic acid, DAOA, dan tyrosol, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa fenolat pada tanaman zaitun (*Olea europaea* L.) yang memiliki potensi terbaik sebagai inhibitor HER2 adalah senyawa 1-acetoxypinoresinol. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai-nilai binding energy, konstanta inhibisi, preADMET, dan Lipinski's Rules of Five yang baik serta memiliki residu asam amino katalitik Asn237 sehingga dapat dikatakan senyawa ini memiliki potensi yang cukup bagus untuk dijadikan senyawa obat alternatif untuk lapatinib.

DAFTAR PUSTAKA

- Adriani. 2018. Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara* Blanco) sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*. 1(1): 6-11
- American Cancer Society. 2017. *Breast Cancer Treatment Guideline*. American Cancer Society. Atlanta
- Cheng, J., Palva A. M., de Vos, W. M., dan Satokari, R. 2013. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. 358: 323-346
- Hardjono, S. 2016. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)-tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 14(2): 246-255
- Kumar R, Giri A, dan Nadendla, R. R. 2018. INSILICO ADME PROFILING OF CDK9 INHIBITORS. *Journal of Scientific Research in Pharmacy*. 7 (3): 30-34
- Liao, N. 2016. HER2-positive breast cancer, how far away from the cure? on the current situation of anti-HER2 therapy in breast cancer treatment and survival patients, *Chinese Clinical Oncology*. 5 (3): 41
- Mohite, P. B. and Pawar. D. D. 2019. In silico Prioritization of some Tetrazole Chalcones for Anticonvulsant Activity. *International Journal of PharmTech Research*. 12(02):155-161
- Moral, R. and Escrich, E. 2022. Influence of Olive Oil and Its Components on Breast Cancer. Molecular Mechanisms. *Molecules*. 27(2):477
- Nowdijeh, A. A, Moosavi, M. A., Hosseinzadeh S., Soleimani, M., Sabouni, F., Hosseini-Mazinani. M. 2019. Anti-oxidant and Selective Anti-proliferative Effects of the Total Cornicabra Olive Polyphenols on Human Gastric MKN45 Cells. *Iran J Biotechnol*. 11;17(1)
- Oganesyan, V., Peng L., Bee. J. S., Li J., Perry S. R., Comer F, et al. 2018. Structural insights into the mechanism of action of a biparatopic anti-HER2 antibody. *Journal of Biological Chemistry*. 293 (22): 8439-8448
- Ramirez, D. and Caballero, J. 2018. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data. *Molecules*. 23(1038): 1-17
- Rastini M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani K. D., dan Laksmiani, N. P. L. 2019. Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Kuersetin terhadap Kanker Payudara secara In Silico. *Journal of Chemistry*. 13(2): 180-184
- Sun, T.Y., Wang, Q., Zhang, J. W. T. dan Zhang F. 2013. Trastuzumab-Peptide interactions: mechanism and application in structure-based ligand design. *International journal of molecular sciences*. 14(8): 16836-16850
- Syahputra, G. Ambarsari, L. dan Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol Bisdemetoksikurkumin dan Analoginya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 10 (1): 55-67
- The Global Cancer Observatory. Breast. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheet/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>, 15 Maret 2021.

- WHO. 2021. Cancer. 15 Maret 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>,.
- WHO, 2020, Cancer Country Profile: Indonesia https://www.who.int/cancer/country-profiles/IDN_2020.pdf?ua=1, 15 Maret 2021
- Yazdanian M, Glynn S. L, Wright J. L. and Hawi A. 1998. Correlating partitioning and caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. *Pharm. Res.* 15: 1490–1494
- You X., Qin Z., Yan Q., Yang S. L. Y, dan Jiang Z. 2018. Structural insights into the catalytic mechanism of a novel glycoside hydrolase family 113 -1,4-mannanase from *Amphibacillus xylanus*, *Journal of Biological Chemistry.* 293(30): 11746-11757.