

MOLECULAR DOCKING SENYAWA JAMBU BIJI (*Psidium guajava* L.) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA

Handini Widya Prameswari Sabandar¹⁾, Hari Purnomo²⁾, Ibrahim Arifin^{3*)}

¹⁾Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang

²⁾Bagian Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³⁾Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang.

*Email: ibrahimarifin@unwahas.ac.id

INTISARI

Kanker payudara terjadi karena adanya ekspresi reseptor estrogen alfa (RE- α) yang berlebihan dan tingginya kadar estrogen. Penggunaan tamoksifen sebagai antagonis RE- α menimbulkan berbagai efek samping, sehingga perlu dikembangkan senyawa bahan alam yang berpotensi sebagai antikanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi senyawa kuersetin dari daun jambu biji pada RE- α sebagai antikanker payudara berdasarkan *molecular docking*. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan ligan uji kuersetin dan ligan pembanding tamoksifen. Pengujian dilakukan terhadap RE- α dengan kode PDB: 1UOM, 2IOG, 2OUZ, 3ERT, dan 5FQR. Analisis data dilakukan dengan cara membandingkan skor *docking* antara ligan *native*, kuersetin, dan tamoksifen menggunakan *software* PLANTS dan Pymol. Hasil uji pada kelima kode PDB menunjukkan bahwa skor *docking* kuersetin lebih tinggi dibandingkan skor *docking* ligan *native* dan tamoksifen. Pada kode PDB 1UOM, skor *docking* kuersetin, ligan *native* dan tamoksifen berturut-turut -71,098; -133,407 dan -93,788. Meski demikian, kuersetin dapat berikatan dengan asam amino-asam amino yang terdapat pada RE- α yang diduga berperan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

Kata kunci: Ligan, *molecular docking*, RE- α , Quersetin

ABSTRACT

Breast cancer occurs due to excessive expression of estrogen receptor alpha (RE- α) and high levels of estrogen. Tamoxifen as an ER- α antagonist causes various side effects, so it is necessary to develop natural compounds that have the potential to anti-breast cancer. Based on molecular docking, this study aims to determine the interaction of quercetin compounds from guava leaves on RE- α as an anticancer breast. This study used the molecular docking method with quercetin as a test ligand and tamoxifen as a comparison ligand. Tests were conducted on RE- α with PDB codes: 1UOM, 2IOG, 2OUZ, 3ERT, and 5FQR. Data analysis was done by comparing docking scores between native ligands, quercetin, and tamoxifen using PLANT's software and visualizing docking results using Pymol software. Test results on the five PDB codes show that the docking score for quercetin is higher than that for native ligand and tamoxifen. At PDB code 1UOM, the docking scores for quercetin, ligand native, and tamoxifen were -71.098; -133.407, and -93.788. However, quercetin can bind to the amino acids present in ER- α , which are thought to play a role in inhibiting the growth of breast cancer cells.

Keywords: Molecular docking, RE- α , Quercetin, Ligand.

Nama : Ibrahim Arifin

Institusi : Universitas Wahid Hasyim

Alamat institusi : Jl Raya Gunungpati Km. 15, Nongkosawit, Gunungpati, Semarang

E-mail : ibrahimarifin@unwahas.ac.id

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang mematikan. Berdasarkan data IARC (2019), kanker payudara menduduki posisi kedua di Indonesia sebagai penyebab kematian yang disebabkan oleh kanker dan merupakan kanker yang paling sering dialami oleh wanita Indonesia. Berdasarkan data pada tahun 2018, ada sekitar 22.692 orang di Indonesia meninggal akibat kanker payudara. Salah satu faktor yang berperan pada kasus kanker payudara adalah estrogen dan reseptornya. Ekspresi reseptor estrogen alfa (RE- α) yang berlebihan seringkali ditemukan pada kasus kanker payudara. Oleh karena itu, RE- α dijadikan fokus penelitian untuk pencegahan dan pengobatan kanker payudara (Hayashi dkk., 2003).

Obat yang bekerja sebagai antagonis RE- α dan merupakan *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs) adalah tamoksifen (Ikawati, 2006). Pemakaian tamoksifen diketahui menimbulkan beberapa efek samping, antara lain penggumpalan darah, *stroke*, kanker rahim dan katarak (Senkus dkk., 2015 dan Suganya dkk., 2014).

Kuersetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang telah teruji memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Kuersetin banyak terdapat pada daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). Kandungan kuersetin pada daun jambu biji adalah sebesar 1,12% (Yuliani dkk., 2015). Ekstrak etanol daun jambu biji dilaporkan memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara MCF-7 overekspresi HER-2 dengan nilai IC₅₀ 444 μ g/mL (Bukhori, 2019). Menurut penelitian Vargas dkk (2006), daun jambu biji yang sudah dewasa mengandung senyawa kuersetin yang tinggi, yaitu sebanyak 1236 mg/kg. Berdasarkan penelitian terkait kandungan kuersetin dalam daun jambu biji dari 35 tipe daun jambu biji yang diujikan semuanya mengandung senyawa kuersetin (Jusuf, 2010).

Pengembangan senyawa aktif kuersetin dari daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai model kandidat antikanker payudara dilakukan dengan menggunakan *molecular docking*. Melalui *molecular docking*, senyawa kuersetin akan dilihat interaksinya pada RE- α . Apabila kuersetin dapat berikatan dengan RE- α maka dapat dilakukan pengujian lebih lanjut untuk mengetahui keamanannya agar dapat dikembangkan sebagai antikanker payudara. Berdasarkan penelitian Ruswanto dkk. (2018), kuersetin yang diuji secara *molecular docking* memiliki aktivitas antikanker pada target aksi uridin 5- monofosfat sintase dengan nilai energi *binding affinity* sebesar -8,286 kkal/mol dan dapat berinteraksi dengan residu asam amino yang sesuai dengan *active site* dari protein target uridin 5-monofosfat sintase. Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi kuersetin dari daun jambu biji pada RE- α (kode PDB: 1UOM, 2IOG, 2OUZ, 3ERT, dan 5FQR) sebagai model kandidat antikanker payudara melalui *molecular docking*.

METODE PENELITIAN

Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah perangkat laptop 32bit, internet, softwar Co-Pendrivelinux-KDE

(<http://www.pendrivelinux.com/run-pendrivelinux-2009-in-windows/>), PLANTS

(<http://www.tcd.uni-konstanz.de/research/plants.php>), ChemAxon

(<http://www.chemaxon.com/marvin/download-user.html>), dan YASARA

(<http://www.yasara.org/viewdl.htm>).

Penelitian ini menggunakan protein yang diperoleh melalui *website* Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>). Protein tersebut adalah reseptor estrogen alfa dengan kode PDB: 1UOM, 2IOG, 2OUZ, 3ERT, dan 5FQR. Ligan uji yang digunakan adalah senyawa aktif dari daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yaitu kuersetin. Ligan pembanding yang digunakan adalah tamoksifen.

Prosedur Penelitian

Validasi

Proses validasi dilakukan melalui tiga tahapan, yaitu preparasi protein dan ref_ligand, preparasi ligan, dan *redocking*. Preparasi protein dan ref_ligand dilakukan dengan cara mengunduh kode PDB melalui *website* Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan format .pdb. Selanjutnya, Kode PDB yang telah diunduh dibuka pada aplikasi YASARA. Kode PDB dihilangkan molekul airnya dan ditambahkan hidrogen ke dalam sistem. Hasilnya disimpan sebagai YASARA Object. Ligan asli

kemudian dihapus hingga meninggalkan protein target dan disimpan dengan format mol2. Tahap akhir yaitu preparasi protein ref_ligand dengan pembuatan file mol2 yang hanya berisi ligan. Validasi dilakukan dengan pengecekan protonasi pada pH 7,4 lalu dilakukan pencarian konformasi. Tahap akhir dilakukan redocking. Koordinat pusat tempat ikatan dan radiusnya ditampilkan kemudian ditunggu hingga docking selesai berproses. Atom hidrogen kemudian dihapus dan dilakukan analisa nilai RMSD. Jika nilai RMSD < 2,0 Å maka dinyatakan valid.

Molekular Doking Senyawa Uji

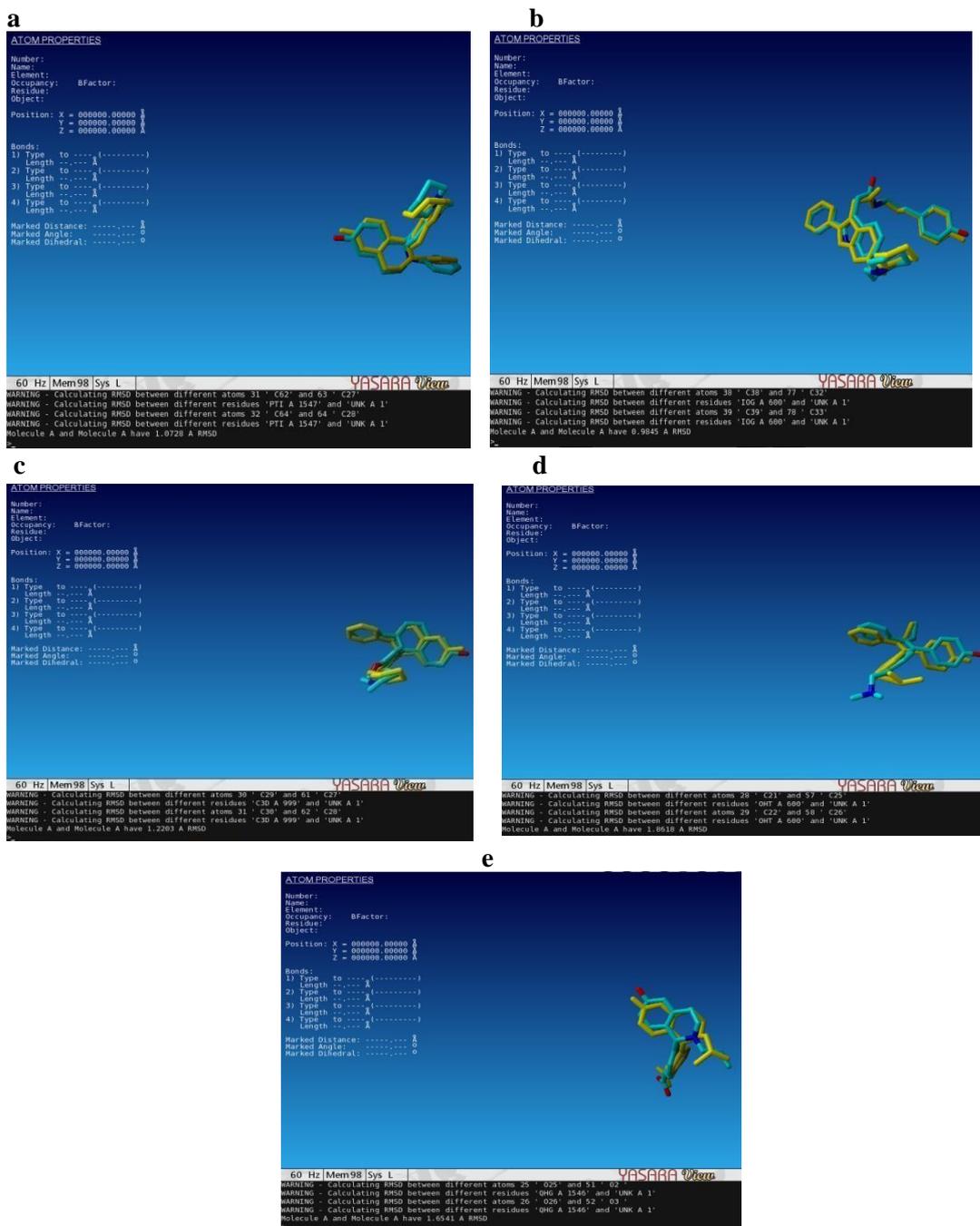
Doking dilakukan pada sistem operasi *windows* dengan *software* PLANTS. Sebelum melakukan *docking*, protein.mol2 dan ref_ligand.mol2 untuk masing-masing kode PDB dari hasil validasi, disiapkan terlebih dahulu. Kemudian, senyawa kuersetin dan tamoksifen masing-masing dipreparasi menggunakan MarvinSketch dengan prosedur seperti pada tahap preparasi ligan saat melakukan validasi. Setelah itu, senyawa kuersetin dan tamoksifen di-*docking*-kan pada RE- α dengan prosedur seperti pada tahap *redocking*, tetapi tidak sampai menentukan nilai RMSD. Skor *docking* antara ligan *native*, kuersetin, dan tamoksifen terhadap RE- α dibandingkan untuk melihat kompleks ikatan mana yang paling stabil dengan RE- α . Semakin rendah skor *docking* menunjukkan kompleks ikatan yang semakin stabil. Selanjutnya, visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan *software* Pymol untuk melihat interaksi 3D dan asam amino-asam amino yang berikatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi Metode Doking

Validasi metode *docking* pada penelitian ini dilakukan dengan cara me- *redocking* ligan *native* dari masing-masing protein yang telah diunduh melalui situs PDB (*Protein Data Bank*), yaitu protein dengan kode PDB: 1UOM, 2IOG, 2OUZ, 3ERT, dan 5FQR. Parameter yang digunakan untuk tahap validasi adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan pose yang dapat diamati secara visual melalui *software* YASARA. Metode *docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD kurang dari 2,0 Å (Purnomo, 2013). Semakin kecil nilai RMSD maka pose ligan yang diprediksi juga semakin baik karena semakin mendekati konformasi *native*.

Validasi digunakan untuk membuktikan kode PDB yang telah diunduh valid dan dapat digunakan untuk proses *docking* tahap selanjutnya. Validasi memiliki tiga tahapan utama, yaitu preparasi protein dan ref_ligand, preparasi ligan, dan *redocking*. Penghilangan molekul air pada saat preparasi protein dan ref_ligand bertujuan untuk meringankan kerja komputer. Sementara itu, pengecekan protonasi pada pH 7,4 yang dilakukan saat preparasi ligan disesuaikan dengan pH tubuh manusia. Hasil validasi metode *docking* tersaji pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil validasi dan nilai RMSD.

Senyawa referensi (biru) dan senyawa hasil *docking* (kuning). (a) Validasi IUOM.pdb dengan ligan *native* PTL. Nilai RMSD 1.0728 Å (b) Validasi 2IOG.pdb dengan ligan *native* IOG. Nilai RMSD 0.9845 Å (c) Validasi 2OUZ.pdb dengan ligan *native* C3D. Nilai RMSD 1.2203 Å (d) Validasi 3ERT.pdb dengan ligan *native* OHT. Nilai RMSD 1.8618 Å dan (e) Validasi 5FQR.pdb dengan ligan *native* QHG. Nilai RMSD 1.0728 Å

Berdasarkan Gambar 3, nilai RMSD dari kelima kode PDB tersebut semuanya kurang dari 2,0 Å dan pose yang dihasilkan mendekati konformasi *native*. Hasil validasi menunjukkan bahwa kelima kode PDB tersebut valid dan dapat digunakan untuk proses *docking* tahap selanjutnya.

Molekular Doking Senyawa Uji

Kuersetin dan tamoksifen yang telah dipreparasi selanjutnya di-*docking*-kan pada masing-masing kode PDB yang telah divalidasi sebelumnya. Skor *docking* ligan *native*, kuersetin dan tamoksifen terhadap reseptor estrogen alfa (RE- α) disajikan pada Tabel I.

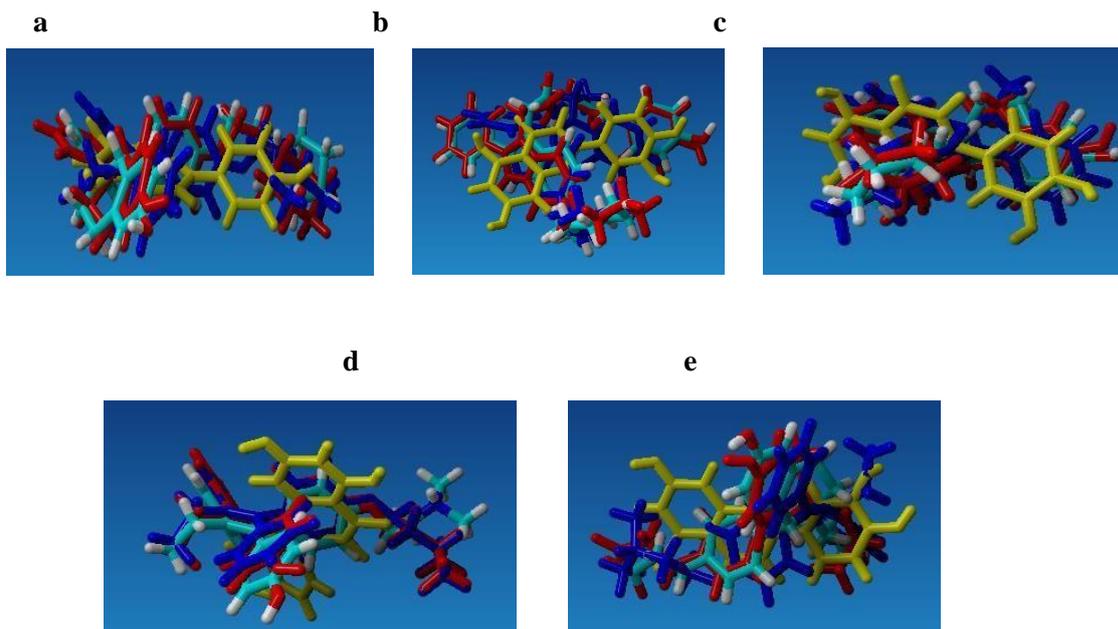
Tabel I. Skor *docking* ligan *native*, kuersetin, dan tamoksifen terhadap RE- α

No	Kode PDB	Ligan	Skor <i>Docking</i>	Jumlah Asam Amino Terikat
1	1UOM	<i>Native</i> PTI (Konformasi 10)	-133,407	21
		Kuersetin (Konformasi 9)	-71,098	15
		Tamoksifen (Konformasi 3)	-93,788	18
2	2IOG	<i>Native</i> IOG (Konformasi 5)	-143,894	23
		Kuersetin (Konformasi 8)	-75,716	17
		Tamoksifen (Konformasi 10)	-90,287	17
3	2OUZ	<i>Native</i> C3D (Konformasi 2)	-127,575	20
		Kuersetin (Konformasi 8)	-73,062	14
		Tamoksifen (Konformasi 1)	-90,924	17
4	3ERT	<i>Native</i> OHT (Konformasi 6)	-101,977	23
		Kuersetin (Konformasi 1)	-73,297	17
		Tamoksifen (Konformasi 9)	-97,208	17
5	5FQR	<i>Native</i> QHG (Konformasi 2)	-103,252	19
		Kuersetin (Konformasi 1)	-76,016	17
		Tamoksifen (Konformasi 9)	-96,397	19

Skor *docking* dapat menunjukkan interaksi yang terjadi antara ligan dengan RE- α . Berdasarkan data pada Tabel I, skor *docking* senyawa kuersetin pada kelima kode PDB (Kode PDB: 1UOM, 2IOG, 2OUZ, 3ERT, dan 5FQR) lebih tinggi dibandingkan dengan skor *docking* ligan *native* dan tamoksifen. Skor *docking* pada kelima kode PDB tersebut dari yang paling rendah secara berurutan adalah milik ligan *native*, tamoksifen, dan kuersetin. Semakin rendah skor *docking* menunjukkan kompleks ikatan antara reseptor dengan ligan yang semakin stabil (Adelina, 2014). Berdasarkan hal tersebut, maka dapat dikatakan bahwa kompleks ikatan antara RE- α dengan ligan *native* adalah yang paling stabil. Sementara itu, kompleks ikatan antara RE- α dengan kuersetin kurang stabil jika dibandingkan dengan kompleks ikatan antara RE- α dengan ligan *native* maupun tamoksifen. Kestabilan interaksi ini sebanding dengan potensi senyawa dalam memberikan efek yang sama dengan ligan referensi (antagonis RE- α). Kuersetin berpotensi menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, namun efeknya kurang poten jika dibandingkan dengan ligan *native* maupun tamoksifen. Menurut penelitian sebelumnya, kuersetin juga diprediksi dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara melalui penghambatan protein Bcl-XL (Kode PDB: 2O22, dan 2O2M) dan Bcl-2 (Kode PDB: 4LVT, 4MAN, 4LXD, dan 2W3L), namun efeknya juga kurang poten jika dibandingkan dengan ligan *native* maupun doxorubicin (Setianingrum, 2015).

Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil *docking* berupa interaksi 3D antara tamoksifen, ligan *native*, dan kuersetin yang berikatan dengan RE- α disajikan pada Gambar 2. Berdasarkan Gambar 2, terlihat bahwa interaksi 3D antara tamoksifen, ligan *native* dan kuersetin dengan RE- α berada di *pocket* yang sama. Tamoksifen dan ligan *native* merupakan senyawa yang diketahui memiliki sifat sebagai antagonis RE- α . Hal ini berarti bahwa kuersetin dapat berinteraksi dengan RE- α dan menunjukkan adanya potensi sebagai antagonis RE- α yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Kuersetin dapat berinteraksi dengan RE- α dengan cara berikatan dengan asam amino-asam amino yang terdapat pada RE- α .

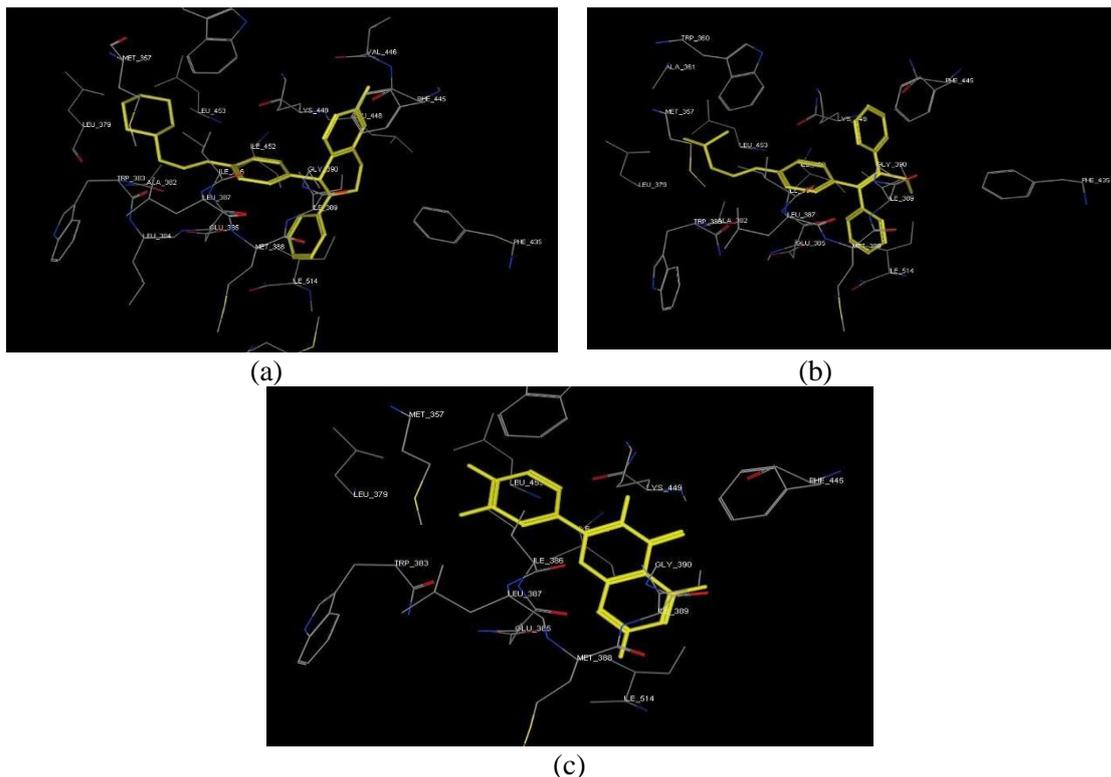


Gambar 2. Visualisasi 3D antara tamoksifen, ligan *native* dan kuersetin dengan RE- α . Tamoksifen (biru tua), ligan *native* (merah), kuersetin (kuning) (a) Kode PDB IUOM, (b) Kode PDB 2IOG, (c) Kode PDB 2OUZ, (d) Kode PDB 3ERT dan (e) Kode PDB 5FQR

Asam amino-asam amino yang berikatan dengan kuersetin ini ada beberapa yang memiliki kesamaan dengan asam amino-asam amino yang berikatan dengan ligan *native* dan tamoksifen. Adanya kesamaan interaksi ini diduga berperan dalam aktivitas kuersetin dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

Ligan *native* berikatan dengan 21 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -133.407, tamoksifen berikatan dengan 18 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -93.7879, sedangkan kuersetin berikatan dengan 15 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -71.0984 (kode PDB: 1UOM). Visualisasi 2D dari ligand native, tamoksifen dan kuersetin terhadap RE- α dapat dilihat pada Gambar 3. Ligan *native* memiliki skor *docking* yang paling rendah dan berikatan dengan asam amino pada RE- α lebih banyak daripada tamoksifen dan kuersetin. Hal ini menunjukkan bahwa kompleks ikatan antara ligan *native* dengan RE- α lebih stabil jika dibandingkan dengan tamoksifen dan kuersetin.

Kode 2IOG memiliki ligan *native* berikatan dengan 23 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -143,894, tamoksifen berikatan dengan 17 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -90,287, sedangkan kuersetin berikatan dengan 17 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -75,716 (kode PDB: 2IOG). Meskipun jumlah asam amino yang berikatan dengan kuersetin sama dengan tamoksifen, namun skor *docking* tamoksifen lebih rendah. Berdasarkan data tersebut, kompleks ikatan antara ligan *native* dengan RE- α lebih stabil jika dibandingkan dengan tamoksifen dan kuersetin. Ligan *native* pada kode PDB 2OUZ berikatan dengan 20 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -127,575, tamoksifen berikatan dengan 17 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -90.924, sedangkan kuersetin berikatan dengan 14 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -73.062 (kode PDB: 2OUZ). Ligan *native* memiliki skor *docking* yang paling rendah dan berikatan dengan asam amino pada RE- α lebih banyak daripada tamoksifen dan kuersetin. Berdasarkan data tersebut, kompleks ikatan antara ligan *native* dengan RE- α lebih stabil jika dibandingkan dengan tamoksifen dan kuersetin.



Gambar 3. Visualisasi 2D antara (a) ligan *native*, (b) tamoksifen dan, (c) kuersetin terhadap RE- α pada KODE PDB IUOM

Kode 3ERT menunjukkan ligan *native* berikatan dengan 19 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -101,977, tamoksifen berikatan dengan 18 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -97,208, sedangkan kuersetin berikatan dengan 13 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -73,2971 (kode PDB: 3ERT). Ligan Native memiliki skor doking yang paling rendah dan berikatan dengan asam amino pada RE- α lebih banyak daripada tamoksifen dan kuersetin. Berdasarkan data tersebut, kompleks ikatan antara ligan *native* dengan RE- α lebih stabil jika dibandingkan dengan tamoksifen dan kuersetin.

Kode PDB 5FQR menunjukkan ligan *native* berikatan dengan 19 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -103,252, tamoksifen berikatan dengan 19 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -96,397, sedangkan kuersetin berikatan dengan 17 asam amino pada RE- α dan memiliki skor *docking* -76,016 (kode PDB: 5FQR). Meskipun jumlah asam amino yang berikatan dengan tamoksifen sama dengan ligan *native*, tetapi skor *docking* ligan *native* lebih rendah. RE- α memiliki peranan penting dalam inisiasi dan progresi kanker payudara (Tokunaga dkk., 2014). Aktivasi RE- α yang berlebihan menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang tidak terkontrol sehingga menimbulkan kanker payudara. Pengobatan kanker payudara dengan target aksi RE- α menggunakan obat terapi hormon, yaitu tamoksifen yang bersifat antagonis RE- α (Li, dkk., 2013). Tamoksifen mampu berikatan pada *ligand binding domain* (LBD) yang terdapat pada RE- α dan secara efektif menurunkan kadar estrogen (Riggins dkk., 2007). Ligan *native* dari kelima kode PDB pada penelitian ini juga merupakan antagonis RE- α dan mampu berikatan dengan asam amino-asam amino yang terdapat pada RE- α , begitu pula dengan tamoksifen. Senyawa kuersetin yang merupakan ligan uji pada penelitian ini juga mampu berikatan dengan asam amino-asam amino yang terdapat pada RE- α meskipun jumlahnya lebih sedikit jika dibandingkan dengan asam amino-asam amino yang berikatan pada ligan *native* dan tamoksifen. Skor *docking* kuersetin pada kelima kode PDB juga lebih tinggi jika dibandingkan dengan ligan *native* dan tamoksifen. Hal ini berarti bahwa kompleks ikatan kuersetin dengan RE- α kurang stabil jika dibandingkan dengan kompleks ikatan antara RE- α dengan ligan *native* dan tamoksifen.

Ligan *native* dari kelima kode PDB pada penelitian ini juga merupakan antagonis RE- α dan mampu berikatan dengan asam amino-asam amino yang terdapat pada RE- α , begitu pula dengan tamoksifen. Senyawa kuersetin yang merupakan ligan uji pada penelitian ini juga mampu berikatan dengan asam amino-asam amino yang terdapat pada RE- α meskipun jumlahnya lebih sedikit jika dibandingkan dengan asam amino-asam amino yang berikatan pada ligan *native* dan tamoksifen. Skor *docking* kuersetin pada kelima kode PDB juga lebih tinggi jika dibandingkan dengan ligan *native* dan tamoksifen. Adanya interaksi asam amino yang terlibat memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan senyawa uji meskipun skor *docking* yang didapatkan berbeda antara 5 kode PDB, ligan *native* dan tamoksifen (Pratama dkk, 2021).

Berdasarkan hasil analisis di atas, kompleks ikatan kuersetin dengan RE- α kurang stabil jika dibandingkan dengan kompleks ikatan antara RE- α dengan ligan *native* dan tamoksifen. Meski demikian, kuersetin berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikanker payudara karena berdasarkan penelitian ini kuersetin diduga memiliki peran sebagai antagonis RE- α karena dapat berikatan dengan beberapa asam amino-asam amino yang sama dengan asam amino-asam amino yang berikatan pada ligan *native* dan tamoksifen. Selain itu, hasil visualisasi struktur 3D kuersetin yang berikatan pada RE- α terlihat memiliki kemiripan (saling berhimpit) dengan struktur ligan *native* dan tamoksifen. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shin dkk. (2006) juga menunjukkan bahwa tamoksifen yang diberikan secara oral bersamaan dengan kuersetin dapat meningkatkan bioavailabilitas tamoksifen.

Pasien dengan kasus kanker payudara biasanya dilakukan pemeriksaan *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2). PR merupakan gen yang diregulasi oleh estrogen, ekspresi PR mengindikasikan adanya jalur ER yang sedang aktif. Sementara itu, status HER2 dengan derajat keganasan kanker payudara bersifat lurus. Apabila status HER2+ maka akan terjadi peningkatan derajat keganasan pada pasien kanker payudara, sedangkan bila status HER2- maka akan terjadi penurunan derajat keganasan pada pasien kanker payudara (Muhartono dkk., 2016). Oleh karena itu, ketiga reseptor tersebut dapat menjadi target aksi untuk pengobatan kanker payudara.

KESIMPULAN

Senyawa kuersetin dari daun jambu biji dapat berikatan dengan asam amino-asam amino pada RE- α namun berbeda signifikan dengan ligan *native* dan tamoksifen.

DAFTAR PUSTAKA

- Bukhori, (2019) 'Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Sebagai Agen Antiproliferatif Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 Overekspresi HER-2', *Skripsi*, Universitas Wahid Hasyim Semarang.
- Hayashi, S. I., Eguchi, H., Tanimoto, K., Yoshida, T., Omoto, Y., Inoue, A., Yoshida, N. dan Yamaguchi, Y. (2003) 'The Expression and Function of Estrogen Receptor Alpha and Beta in Human Breast Cancer and Its Clinical Application', *Endocrine-Related Cancer*, 10, 193.
- IARC, (2019) *Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site in Indonesia (2018)* ', World Health Organization.
- IARC, (2019) 'Number of new cases in 2018, females, all ages', World Health Organization.
- Ikawati, Z. (2006) 'Pengantar Farmakologi Molekuler', Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Ikawati, Z. (2015) 'Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya', Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Jusuf, E. (2010) 'Kandungan Kuersetin dan Pola Proteomik Varietas Jambu Batu (*Psidium guajava* L.) Tumbuh Liar di Kawasan Cibinong Bogor', *Berita Biologi*, 10, 401-415.
- Muhartono, Ramanisa, S., Mutiara, H., dan Riduan, R. J. (2016) Hubungan Antara Status Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 dengan Derajat Keganasan Karsinoma Payudara Invasif', *Majalah Kedokteran Andalas*, 39, 65-72.

- Pratama, A.B., Herowati, R., Ansory, H.M. (2021) 'Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) dan Senyawa Turunan Miristin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit', *Majalah Farmaseutik*, 17 (2), 233-242.
- Riggins, R. B., Schrecengost, R. S., Guerrero, M. S. dan Bouton, A. H. (2007) 'Pathways to Tamoxifen Resistance', *Cancer Letters*, 256, 1-24.
- Ruswanto, Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T. dan Nofianti, T. (2018) 'Kuersetin: Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase sebagai Kandidat Antikanker', *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14, 236- 252.
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S. dan Cardoso, F. (2015), 'Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up', *Annals of Oncology*, 26, 8-26.
- Setianingrum, E. (2015) 'Mengukur Potensi Senyawa Aktif dari Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Sebagai Anti Apoptosis Sel Kanker Payudara T47D dengan Metode in Silico', *Skripsi*, Universitas Wahid Hasyim, Semarang.
- Shin, S. C., Choi, J. S., dan Li, X. (2006) 'Enhanced Bioavailability of Tamoxifen After Oral Administration of Tamoxifen With Quercetin in Rats', *International Journal of Pharmaceutics*, 313, 144-149.
- Suganya, J., Radha, M., Naorem, D. L. dan Nishandhini, M. (2014), 'In Silico Docking Studies of Selected Flavonoids – Natural Healing Agents Against Breast Cancer', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 8155-8159.
- Tokunaga, E., Yuichi, H., Kimihiro, T., Nami, Y., Hiroshi, S., Eiji, O., Hiroyuki, K. dan Yoshihiko, M. (2014) 'Molecular Mechanism Regulating The Hormone Sensitivity of Breast Cancer', *Cancer Science*, 105, 1377-1383.
- Vargas, A.D., Soto, H.M., Gonzalez, H. V. A., Engleman, E. M. dan Martinez, G. A. (2006) 'Kinetics of Accumulation and Distribution of Flavonoids in Guava (*Psidium guajava* L.) ', *Agrociencia*, 40, 109-115.
- Yuliani, S., Udarno, L. dan Hayani, E. (2015) 'Kadar Tanin dan Quercetin Tiga Tipe Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*)', *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*, 14, 17-24.