

Penelitian | UJI BIOINFORMATIC MODELING SENYAWA AKTIF BIJI MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) PADA PROTEIN KANKER SERVIKS DAN SARS COV-2

Dhecella Winy Cintya Ningrum^{1a}, Devi Rahmawati²,
Melany Ayu Octavia³, Rifki Febriansah⁴

Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan, Universitas
Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

^aEmail Korespondensi : dhecella.winy.fkik19@mail.umy.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kasus kanker serviks di Indonesia menempati peringkat kedua pada penyakit kanker dengan data tahun 2020 sebesar 36.633 kasus. Pada kondisi pandemi COVID-19, pasien kanker rentan terinfeksi. Data studi dari Cina, 11 Februari 2020 terdapat 107 pasien kanker yang terinfeksi COVID-19 per 72.314 kasus. Hal ini menjadi perhatian khusus karena lemahnya imunitas pasien kanker yang disebabkan oleh efek samping kemoterapi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi senyawa aktif biji melinjo dalam menghambat protein kanker serviks dan SARS CoV-2.

Metode: Metode penelitian yang digunakan yaitu bioinformatika dan *molecular docking*. Uji bioinformatika terhadap senyawa uji dilakukan menggunakan STITCH dan STRING. Lalu, uji *molecular docking* menggunakan Autodock Vina dengan melihat *docking score* terendah. *Docking* protein target kanker serviks menggunakan pembandingan Paclitaxel. Sedangkan pada SARS CoV-2 menggunakan pembandingan Favipiravir dan Remdesivir.

Hasil: Diperoleh hasil uji bioinformatika berupa protein target kanker serviks yaitu MYC dan TP53 (Resveratrol), FN1 dan MAPK1 (Gnetin C), SERPINE1 dan VEGFA (Asam Oleat). Hasil analisis afinitas ikatan protein target tersebut menggunakan *molecular docking* didapatkan hasil afinitas ikatan terbaik pada protein kanker yaitu senyawa Gnetin C dengan protein FN1 dengan *docking score* sebesar -10,8 kkal/mol. Sedangkan pada protein SARS CoV-2 afinitas terbaik setelah obat Remdesivir ialah pada senyawa Resveratrol dan Nsp3 dengan *docking score* sebesar -7,4 kkal/mol.

Kesimpulan: Dapat disimpulkan hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif Resveratrol dan Gnetin C memiliki potensi yang baik dalam menghambat protein kanker serviks dan SARS CoV-2 dengan *docking score* yang lebih rendah dibandingkan dengan obat pembandingnya.

Kata kunci: *Gnetum gnemon L.*, *Bioinformatic modelling*, kanker serviks, SARS CoV-2

Abstract

Introduction: Cervical cancer cases in Indonesia are ranked second with the results of data in 2020 of 36,633 cases. During the COVID-19 pandemic, cancer patients are susceptible to being infected by COVID-19. Study data from China, February 2020, there were 107 cancer patients infected with COVID-19. It should get more attention because weakened immune form cancer patients. The purpose of this study was to determine the potential of active compounds from melinjo seeds in inhibiting cervical cancer proteins and SARS CoV-2.

Methods: The method used is bioinformatics test (STITCH -STRING) and molecular docking test using Autodock Vina. The results will be seen from the lowest docking score.

Result: The results of the bioinformatics test were obtained in the form of target proteins for cervical cancer regulators, namely MYC and TP53 (Resveratrol), FN1 and MAPK1 (Gnetin C), SERPINE1 and VEGFA (Oleic Acid). The results from the analysis of the binding affinity a target protein obtained the best binding affinity for cancer proteins, namely Gnetin C with FN1 with a docking score of -10.8 kcal/mol. The best affinity for SARS CoV-



2 protein after Remdesivir was for Resveratrol and Nsp3 with a docking score of -7.4 kcal/mol.

Conclusion: The results showed that the active compounds Resveratrol and Gnetin C had good potential in inhibiting cervical cancer protein and SARS CoV-2 with a lower docking score compared to the comparison drug

Keywords: *Gnetum gnemon L, bioinformatic modeling, cervical cancer, SARS CoV-2*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit mematikan yang disebabkan karena pertumbuhan sel abnormal yang cenderung menyerang jaringan disekitarnya dan menyebar ke organ tubuh¹. Terdapat banyak jenis penyakit kanker di Indonesia, salah satunya kanker serviks. Kanker serviks atau kanker mulut rahim adalah kanker terbanyak kelima yang terjadi pada wanita di seluruh dunia². Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) Kasus kanker serviks di Indonesia menempati peringkat kedua dengan hasil data tahun 2020 sebesar 36.633 kasus (9,2%)³.

Salah satu strategi yang dapat dilakukan dalam penyembuhan kanker, yaitu kemoterapi⁴. Namun efek samping dari kemoterapi yaitu melemahnya imunitas pasien COVID-19 sehingga menyebabkan pasien kanker rentan terinfeksi COVID-19⁵. Data studi dari Cina, 11 Februari 2020 terdapat 107 (0,5%) pasien kanker yang terinfeksi COVID-19 per 72.314 kasus⁶. Hal ini menjadi perhatian khusus, sehingga perlu dilakukannya riset penemuan dan pengembangan lebih jauh mengenai alternatif antikanker yang tidak menyebabkan efek samping serius

terkhusus bagi pasien kanker serviks yang terinfeksi COVID-19.

Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon L.*) adalah tanaman yang berasal dari Asia tenggara dan kepulauan Pasifik Barat termasuk Fiji, Indonesia, Malaysia, Papua Nugini dan Vanuatu. Melinjo merupakan tumbuhan berbiji terbuka, biji nya tidak terbungkus daging tapi terbungkus oleh kulit luar⁷. Tanaman ini diketahui dapat dikembangkan sebagai kandidat alternatif antikanker dan antivirus. Senyawa stilbenoid pada biji melinjo dilaporkan berpotensi sebagai antikanker yaitu resveratrol dan gnetin C yang dapat menginduksi apoptosis sel kanker dan menghambat replikasi SARS CoV-2 secara *in vitro*⁸. Kandungan senyawa lainnya yaitu asam oleat memiliki peran dalam induksi apoptosis di *carcinoma cell* dan menghambat proliferasi sel pada tumor *cell line*⁹. Asam lemak diketahui memiliki aktivitas antivirus yang cukup baik¹⁰.

Dalam melakukan penemuan senyawa obat baru, salah satu langkah awal diperlukan pengujian secara *in silico*. Uji *in silico* merupakan metode simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu sebagai upaya pemanfaatan teknologi bioinformatika. Manfaat dari uji *in silico* adalah memberi

hipotesis, memprediksi dan memberi penemuan kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi¹¹. Terdapat banyak *software* dan *database* yang dapat digunakan dalam uji *in silico*, *software* yang biasa digunakan diantaranya PubChem, STRINGdb, STITCH dan lain-lain. PubChem merupakan *database* berbagai senyawa kimia sedangkan STITCH dan STRINGdb merupakan *database* dan *tools* untuk menganalisis interaksi antara senyawa aktif dengan protein target. Dalam melakukan validasi uji *in silico* dapat dilakukan dengan metode *molecular docking*. Penambatan molekul atau *molecular docking* merupakan metode komputasi yang digunakan untuk melihat afinitas ikatan maupun memperkirakan tempat ikatan senyawa dengan protein¹². Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa aktif pada biji melinjo dalam menghambat protein peregulator kanker serviks dan SARS CoV-2.

METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat dan Bahan atau program aplikasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop lenovo ideaPad 3, situs web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, situs web PDB www.rcsb.org, Autodock Tools, Autodock Vina, Discovery Studio Visualizer, situs web STITCH <http://stitch.embl.de/>, situs web STRING <http://string-db.org/> dan Marvin Sketch. Struktur senyawa uji resveratrol, Gnetin

C, asam oleat, favipiravir, remdesivir, paclitaxel, protein 3CI-Pro, RBD-s, Nsp3 TMPRSS2, MYC, TP53, FN1, MAPK1, SERPINE1 dan VEGFA.

2.1 Uji Bioinformatika

Uji ini melalui *website* <http://stitch.embl.de/>. Dipilih menu “*search*” dan masukkan nama senyawa yang ingin diketahui targetnya. Pada kolom *organism* dipilih *Homo Sapiens*. Hasil analisis berupa *direct target proteins* (DTPs). Lalu, DTPs dianalisis untuk interaksi antar protein dengan *database* STRINGdb (<http://string-db.org/>) hingga muncul *indirect target proteins* (ITPs). Unduh data DTPs dan ITPs, lalu sinkronisasikan dengan *gene* peregulator kanker serviks yang diunduh melalui PubMed *gene database*. Dilanjutkan analisis dengan web Venny 2.1 untuk membuat diagram ven. Hasil dari protein target yang terpilih divisualisasi dengan Cytoscape v 3.8.2 untuk menentukan top 10 yang didasarkan pada *degree score*. Dua protein *degree score* tertinggi dipilih untuk dianalisis dengan *molecular docking*.

2.2 Uji Molecular Docking

Pengambilan struktur protein melalui *Protein Data Bank* (PDB) (www.rcsb.org). Protein dan ligan dipreparasi dengan DS Visualizer. Ligan asli berasal dari file protein target. Senyawa uji atau ligan uji di unduh melalui Pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).



Protein disimpan dengan nama reseptor.pdb, ligan asli disimpan dengan nama *nativeligan*.pdb dan ligan uji disimpan dengan nama ligan.pdb. Lalu, dikonversi ke format PDBQT dengan *Autodock Tools*. File protein uji dan ligan dipastikan berada di folder Vina. Buat *text* file baru yang diberi nama *conf.txt* dan diisi dengan keterangan sesuai dengan proses *docking* yang dilakukan. Konformasi dipilih dengan nilai RMSD <2 Å. Visualisasi hasil *docking* untuk melihat ikatan antara protein uji dengan ligan uji menggunakan *DS Visualizer*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein target kanker serviks hasil uji bioinformatika menggunakan STITCH-STRING terhadap masing-masing senyawa dapat dilihat pada tabel (1). Sedangkan hasil uji bioinformatika SARS CoV-2 tidak didapatkan protein target yang dapat berinteraksi pada senyawa yang diuji yang mana juga memiliki peran dalam regulator COVID-19. Hal ini diduga karena masih terbatasnya informasi protein target baik pada *website* NCBI maupun STITCH-STRING. Sehingga peneliti menggunakan protein 3C_lpro, RBD-s, Nsp3 dan TMPRSS2 pada SARS CoV-2 untuk di analisis dengan *molecular docking*.

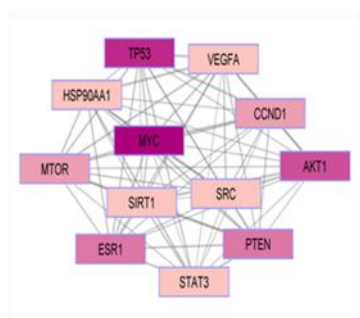
Top protein target divisualisasikan menggunakan *Cytoscape* sehingga membentuk suatu *nodes* yang dihubungkan oleh *edges* seperti pada Gambar 1. *Nodes* menggambarkan

suatu protein target yang berinteraksi, sedangkan *edges* merupakan garis yang menghubungkan *nodes* yang menandakan adanya suatu interaksi. Visualisasi didasarkan pada besar kecilnya *degree score* yang mana menggambarkan jumlah *edge* yang menghubungkan *node* ke *node* lain, baik sebagai target atau sumber, semakin pekat warna *nodes* yang terbentuk maka semakin besar peranan dari protein target tersebut¹³. Pada tabel (1) dan Gambar 1 menunjukkan bahwa protein target kanker dengan *degree score* tertinggi dengan warna terpekat masing-masing senyawa uji adalah MYC, FN1 dan SERPINE1. Lalu tertinggi kedua yaitu protein TP53, MAPK1 dan VEGFA.

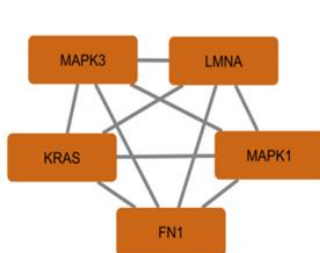
Protein-protein terpilih tersebutlah yang digunakan untuk analisis lebih lanjut menggunakan uji *molecular docking*. Hasil analisis *molecular docking* berupa *docking score* yang menggambarkan afinitas ikatan antara ligand uji dan protein target dapat dilihat pada tabel (2) (hasil *docking* protein SARS CoV-2) dan tabel (3) (hasil *docking* protein kanker). Hasil *docking score* menunjukkan nilai ikatan yang bervariasi pada masing-masing senyawa dan protein target. Visualisasi hasil *docking* interaksi antara ligan uji dan residu asam amino ditampilkan dalam bentuk 2D yang dipilih berdasarkan konformasi dengan afinitas tertinggi atau hasil *docking score* terendah dengan nilai RMSD <2.00 Å.

Tabel 1. Top 10 protein target kanker masing-masing senyawa berdasarkan *degree score*

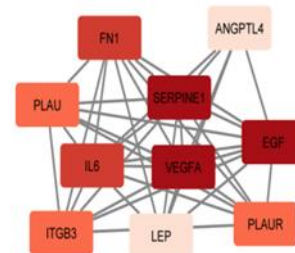
No.	Resveratrol		Gnetin C		Asam Oleat	
	Simbol Protein	Degree Score	Simbol Protein	Degree Score	Simbol Protein	Degree Score
1.	MYC	43	FN1	4	SERPINE1	10
2.	TP53	42	MAPK1	4	VEGFA	10
3.	AKT1	41	KRAS	4	EGF	10
4.	ESR1	40	MAPK3	4	IL6	9
5.	PTEN	40	LMNA	4	FN1	9
6.	CCND1	39			ITGB3	8
7.	MTOR	39			PLAUR	8
8.	HSP90AA1	38			PLAU	8
9.	SIRT1	38			ANGPTL4	7
10.	SRC	38			LEP	7



(a)



(b)



(c)

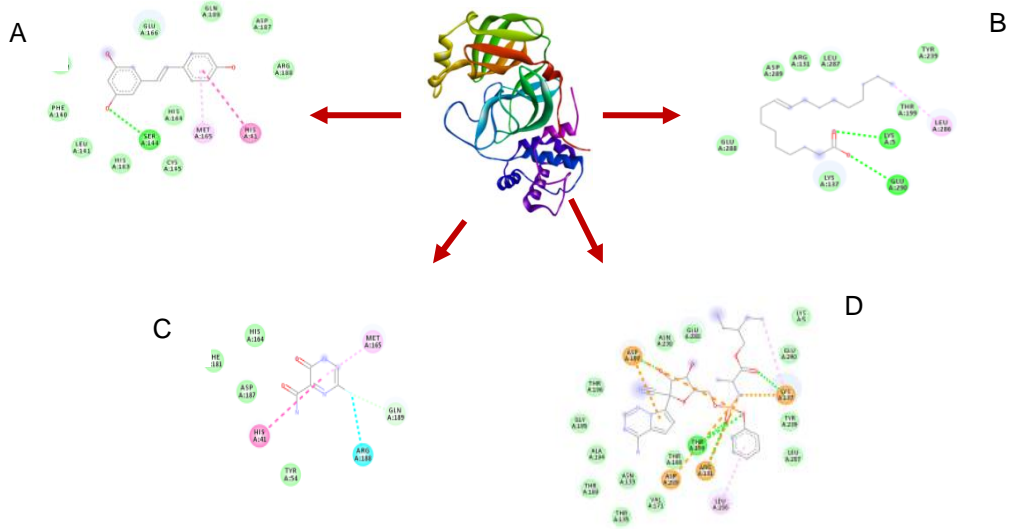
Gambar 1. Visualisasi top 10 dan 5 protein target peregrulator kanker terhadap senyawa: Resveratrol (a), Gnetin C (b) dan Asam Oleat (c).

Dalam uji *molecular docking*, *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan nilai yang digunakan sebagai parameter atau penentu keberhasilan suatu ikatan. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal¹⁴. Nilai standar dalam penambatan molekul yang digunakan

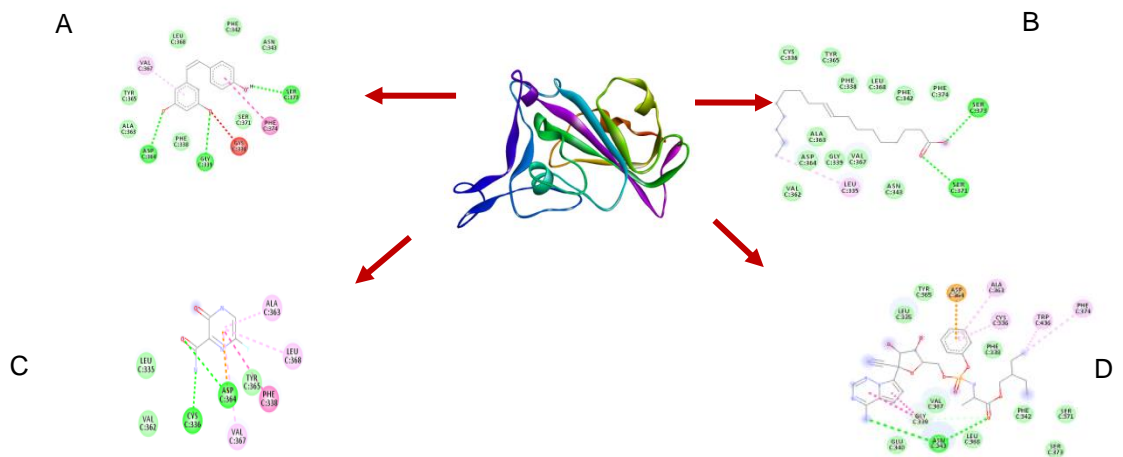
sebagai validasi metode *molecular docking* umumnya menggunakan nilai RMSD <2.00 Å¹⁵. Sedangkan *docking score* menggambarkan besarnya energi yang diperlukan oleh ligan untuk berikatan dengan protein target. Semakin rendah *docking score* maka semakin tinggi afinitas ikatan senyawa uji terhadap protein target¹⁶

Tabel 2. Hasil uji *molecular docking* protein SARS CoV-2

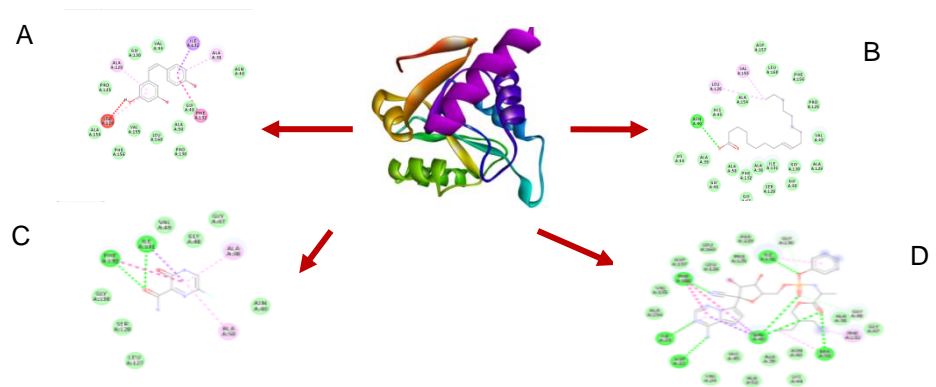
No	Protein	Protein Target	Senyawa Uji	Nilai RMSD (<2.00 Å)	Docking Score (kcal/mol)	Konformasi Asam Amino	
1	SARS CoV-2	3Cl-Pro	Resveratrol	0,000	-6,3	1	
		RBD-s		0,000	-7,3	1	
		Nsp3		0,000	-7.4	1	
			TMPRSS2		0,000	-5.6	1
			3Cl-Pro		0,000	-4,1	1
			RBD-s	Asam Oleat	0,000	-5,6	1
			Nsp3		0,000	-6.1	1
			TMPRSS2		0,000	-4.7	1
			3Cl-Pro		0,000	-4,6	1
			RBD-s	Favipiravir	0,000	-4,9	1
			Nsp3		0,000	-5.3	1
			TMPRSS2		0,000	-5.5	1
			3Cl-Pro		0,000	-7,6	1
			RBD-s	Remdesivir	0,000	-6,8	1
			Nsp3		0,000	-9.0	1
	TMPRSS2	0,000	-7.4		1		



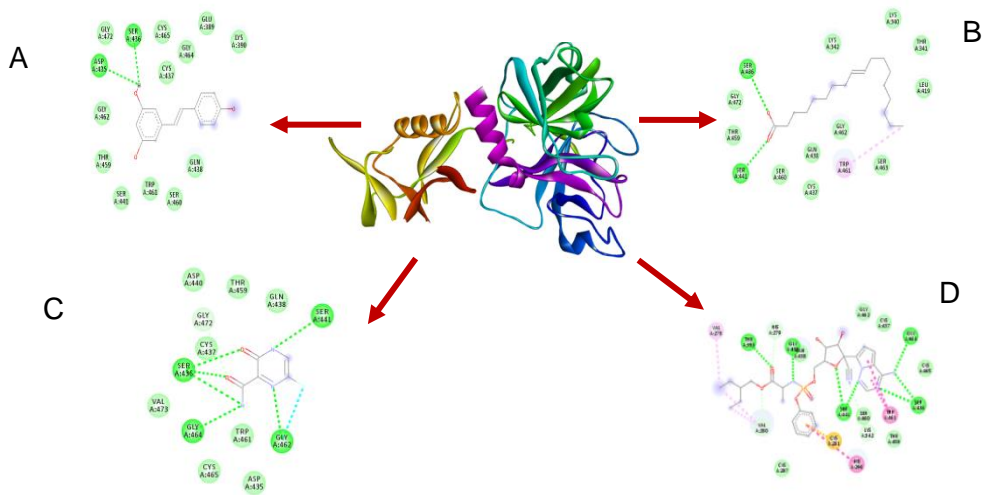
Gambar 2. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein 3C1pro resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D).



Gambar 3. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein RBD-s resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D)



Gambar 4. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein Nsp3 resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D).



Gambar 5. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein TMPRSS2 resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D).

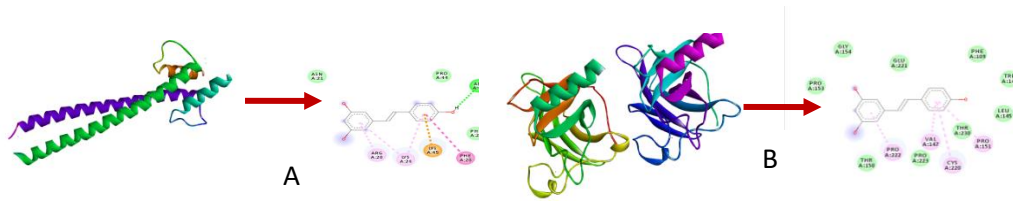
Berdasarkan hasil *docking* menggunakan program Autodock Vina pada protein SARS CoV-2 menunjukkan bahwa *docking score* terendah dengan afinitas ikatan tertinggi yaitu pada interaksi antara ligan uji resveratrol terhadap protein Nsp3. Jika dibandingkan dengan ligan uji lainnya afinitas ikatan resveratrol dengan Nsp3 merupakan yang terbaik setelah remdesivir dengan *docking score* sebesar -7,4 kkal/mol (RMSD= 0,000) yang mana hampir mendekati remdesivir sebagai pembanding dengan *docking score* sebesar -9,0 kkal/mol (RMSD= 0,000).

Protein non-struktural multi-domain 3 (Nsp3) merupakan suatu protein terbesar

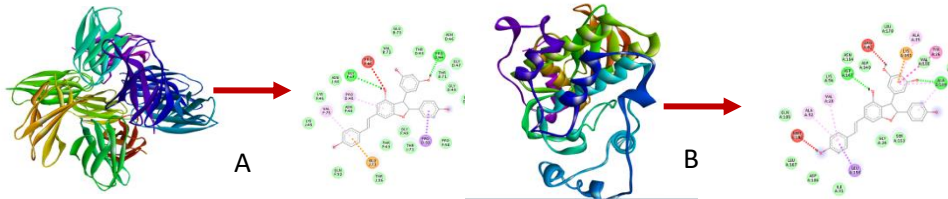
yang dikodekan oleh genom SARS CoV-2 dengan massa molekul sekitar 200 kD. Protein Nsp3 termasuk suatu komponen penting dari kompleks replikasi/ transkripsi. Nsp3 memainkan banyak peran dalam siklus kehidupan virus yaitu dalam penataan ulang membran inang yang mengarah pada pembentukan vesikel membran ganda sitoplasma (DMVs) yang diperlukan untuk replikasi virus. Nsp3, nsp4 dan nsp6 berkerja sama memiliki kemampuan dalam menginduksi pembentukan DMVs¹⁷. Selanjutnya hasil *molecular docking* terhadap protein kanker dapat dilihat pada Tabel 3 dan divisualisasi pada Gambar 6,7,8, 9, 10 dan 11.

Tabel 3. Hasil uji *molecular docking* protein kanker

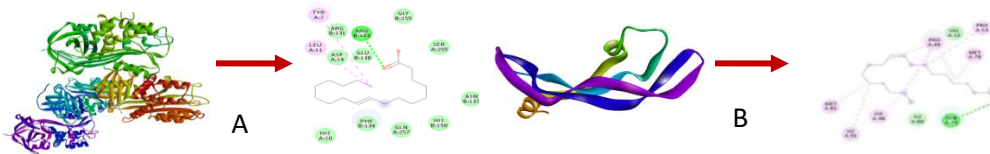
No	Protein	Protein Target	Senyawa Uji	Nilai RMSD (<2.00 Å)	<i>Docking Score</i> (kcal/mol)	Konformasi Asam Amino
1	Kanker	MYC	Resveratrol	0,000	-5,4	1
		TP53		0,000	-7,3	1
		FN1	Gnetin C	0,000	-10,8	1
		MAPK1		0,000	-10,1	1
		SERPINE1	Asam Oleat	0,000	-5,3	1
		VEGFA		0,000	-3,6	1
		MYC		0,000	-7,2	1
		TP53	Paclitaxel	0,000	-7,9	1
		FN1		0,000	-8,7	1
		MAPK1		0,000	-9,6	1
		SERPINE1		0,000	-8,6	1
		VEGFA		0,000	-5,6	1



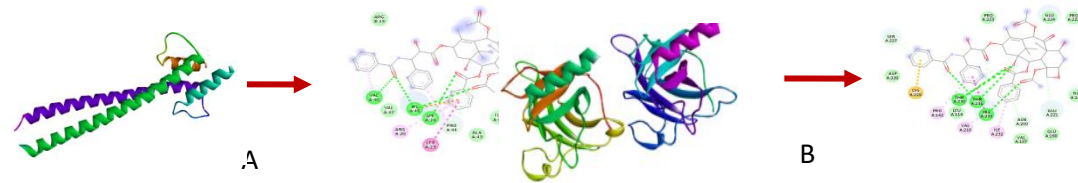
Gambar 6. Visualisasi 2D interaksi antara resveratrol dan protein MYC (A), TP53(B).



Gambar 7. Visualisasi 2D interaksi antara gnetin C dan protein FN1 (A), MAPK1 (B).

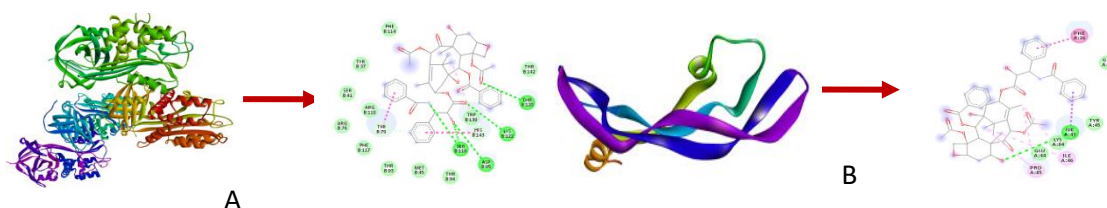


Gambar 8. Visualisasi 2D interaksi antara asam oleat dan protein SERPINE1 (A), VEGFA (B)



Gambar 9. Visualisasi 2D interaksi antara paclitaxel dan protein MYC (A), TP53 (B).

Gambar 10. Visualisasi 2D interaksi antara paclitaxel dan protein FN1 (A), MAPK1 (B).



Gambar 11. Visualisasi 2D interaksi antara paclitaxel dan protein SERPINE1 (A), VEGFA (B).

Sedangkan pada protein kanker (pada Tabel 3), hasil uji *molecular docking* menunjukkan bahwa interaksi antara ligan uji gnetin C dengan protein FN1 memiliki afinitas ikatan terbaik jika dibandingkan dengan ligan uji lainnya maupun dengan pembanding kemoterapi paclitaxel. Senyawa gnetin C terhadap FN1 memiliki *docking score* terendah yaitu sebesar -10,8 kkal/mol (RMSD= 0,000).

Fibronectin (FN1) merupakan suatu glikoprotein yang memediasi interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler serta berperan penting dalam adhesi sel, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi¹⁸. FN1 ialah ligan untuk anggota keluarga reseptor integrin¹⁹. Protein ini terlibat dalam terjadinya dan perkembangan berbagai tumor. FN1 mengaktifkan jalur PI3K/Akt dengan mengikat reseptor integrin 5 β 1 pada kanker payudara²⁰. Dan juga mempromosikan proliferasi sel dan migrasi pada berbagai jenis kanker²¹.

Hasil *molecular docking* divisualisasikan dalam bentuk struktural 2D menggunakan DS *visualizer*. Interaksi antara ligan uji dan protein target dapat berupa ikatan hidrogen, ikatan *van der waals*, pi-alkyl, alkil, akseptor yang tidak menguntungkan, pi-sigma, pi-anion, pi-cation, pi-pi T-shaped, pi-pi stacked. Ikatan hidrogen terjadi bila terdapat atom hidrogen (H) berikatan secara kovalen dengan salah satu atom seperti fluorine (F), nitrogen (N), dan oksigen (O). Semakin banyak ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang terbentuk, maka semakin kuat ikatan antara ligan dan proteinnya²².

Berdasarkan struktur 2D, dapat dilihat jumlah ikatan hidrogen pada senyawa dan protein target dengan *docking score* terendah pada protein SARS CoV-2 yaitu interaksi antara remdesivir dengan Nsp3 (Gambar 3) memiliki jumlah ikatan hidrogen sebanyak 6 yaitu residu asam amino ALA A:50, VAL A:49, ILE A:131, PHE A:156, ILE A:23, ASP A:22 serta beberapa ikatan *van der waals* yang lebih

dominan. Untuk ligan uji yang memiliki *docking score* terendah kedua setelah remdesivir (pembanding) yaitu resveratrol dan protein Nsp3 diketahui tidak memiliki ikatan hidrogen, namun memiliki banyak ikatan *van der waals*, pi-sigma, pi-alkyl, pi-pi Ti-shaped, dan 1 *unfavorabel* donor.

Kemudian pada protein kanker dengan *docking score* terendah pada interaksi antara gnetin C dan FN1 menunjukkan bahwa berdasarkan struktur 2D interaksi diantara kedua nya memiliki 2 ikatan hidrogen yaitu residu asam amino PRO D:44 dan GLY F:47 serta terdapat ikatan lainnya seperti ikatan *van der waals*, pi-anioin, pi-sigma, pi-alkyl dan 1 *unfavorabel* donor. Ikatan pi-sigma, pi-alkyl, alkyl merupakan contoh ikatan hidrofobik²³. Interaksi hidrofobik merupakan residu asam amino yang bersifat nonpolar dan cenderung membentuk gugus-gugus dibagian dalam protein sehingga dapat mencegah atau menghalangi masuknya protein kontak dengan air²⁴. Sedangkan ikatan *van der waals* merupakan salah satu contoh interaksi elektrostatik²⁵. Interaksi elektrostatik adalah interaksi yang terjadi antara atom yang tidak bersifat kovalen karena terdapat perbedaan polaritas sehingga interaksi yang terjadi bersifat lemah namun berpotensi dalam menghambat reseptor yang dituju karena terdapat jumlah ikatan yang banyak. Kemudian, pengertian *unfavorabel* donor ialah ikatan yang menggambarkan gaya

tolak menolak antara dua molekul, pembentukan ikatan ini bisa mengurangi kestabilan ikatan jenis lain, sehingga mempengaruhi kestabilan ligan²⁶.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa protein target kanker yang didapatkan dari hasil uji bioinformatika yaitu MYC, TP53, FN1, MAPK1, SERPINE1, dan VEGFA. Sedangkan, untuk analisis protein SARS CoV-2 menggunakan protein target 3Clpro, RBD-s, Nsp3 dan TMPRSS2. Senyawa uji resveratrol memiliki afinitas ikatan terbaik kedua terhadap protein SARS CoV-2 Nsp3 (PDB code: 7cz4) setelah remdesivir yaitu dengan *docking score* sebesar -7,4 kkal/mol. Kemudian pada hasil *docking* protein kanker menunjukkan interaksi terbaik pada gnetin C terhadap protein FN1 (PDB code: 5dft) dengan *docking score* -10,8 kkal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif resveratrol dan gnetin C memiliki potensi yang baik dalam menghambat protein kanker serviks maupun SARS CoV-2 dengan *docking score* yang lebih rendah maupun hampir mendekati obat pembandingnya paclitaxel (pembanding kanker) dan favipiravir serta remdesivir sebagai pembanding SARS CoV-2.

SARAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi tambahan bagi pembaca



, selain itu dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya dengan menggunakan metode lain seperti *molecular dynamic* maupun pengujian secara *in vitro* ataupun *in vivo*. Sehingga diharapkan akan dapat memberikan solusi bagi pengobatan kanker serviks yang terinfeksi COVID-19 terkhusus di Indonesia

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih peneliti berikan kepada pihak kampus Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah menaungi peneliti dalam proses belajar selama di bangku perkuliahan. Peneliti juga mengucapkan terimakasih secara khusus kepada tim riset antikanker UMY yang telah membimbing dan mendukung peneliti untuk menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Corwin J. E. *Buku Saku Patofisiologi*. 3rd ed. Buku Kedokteran EGC; 2009.
2. Rasjidi I. Epidemiologi Kanker Serviks. *Cancer*. 2009;III(3):103-108.
3. Anonim. *Kasus Baru Dan Kematian Penyakit COVID-19*; 2021. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
4. Handayani LS. *Menaklukan Kanker Serviks Dan Kanker Payudara Dengan 3 Terapi Alami*. Agromedia Pustaka; 2012.
5. Davey P. *Medicine At A Glance*. Erlangga; 2005.
6. Al-shamsi HO. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID- 19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist*. 2020;25 (6):936.
7. Budiyanto. Klasifikasi Melinjo (Gnetum gnemon). Biologionline. Published 2014. <http://www.biologionline.info/2014/05/klasifikasi-melinjo-gnetum-gnemon.ht>
8. Kato, H., Samizo, M., Kawabata, R., Takano, F., Ohta T. Stilbenoids from the melinjo (Gnetum gnemon L) fruit modulate cytokine production in murine peyer's patch cells Ex vivo. *Planta Med*. 2011;77(10):1027–1034.
9. C. Carrillo MDT. Antitumor Effect of Oleic Acid : Mechanisms of Action. A Review. *Nutr Hosp*. Published online 2012:1860-1865.
10. Schoggins JW. Lipids in Innate Antiviral Defense. *Cell Host Microbe*. 2013;14 (4):379-385.
11. Hardjono S. Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. *Berk Ilm Kim Farm*. 2013;2(1):1.
12. Herman R. Studi in Silico Lima Senyawa Aktif sebagai



- Penghambat Protein Virus Dengu. *J Kefarmasian Indones.* 2019;9(1):40-47.
13. Simos, T., U. Georgopoulou, G. Thyphronitis JK& CP. Analysis of protein interaction networks for the detection of candidate Hepatitis B and C Biomarkers. *IEE J Biomed Heal Informatics.* 2015;19(1):181-189.
 14. Purnomo H. Kimia komputasi: molecular docking plants penambatan molekul plants [protein-ligand-ant-system] ("ilmu semut"). *Pustaka Pelajar Yogyakarta.* Published online 2013:62-63.
 15. Daisy P, Nivedha RP BR. In silico drug designing approach for biotin protein ligase of Mycobacterium tuberculosis. *Asian J Pharm Clin Res.* 2013;6(1):103-107.
 16. Ruswanto. Molecular docking empat turunan isonicotino hydrazide pada mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA). 2015;Vol13, No.
 17. Angelini M.M., Akhlaghpour M., Neuman B.W. BMJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3,4 and 6 induce double-membrane vesicles. *MBio.* Published online 2013.
 18. Pankov R YK. Fibronectin at glance. *J cell Sci.* Published online 2002:115:3861-3863. doi:10.1242/jsc.00059
 19. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J SJ. Ligand binding to integrins. In: *J Bio Chem.* ; 2000:275:21785-21788. doi:10.1074/jbc.R000003200
 20. Korah R, Boots M WR. Integrin alpha5beta1 promotes survival of growth-arrested breast cancer cells: An in vitro paradigm for breast cancer dormancy in bone marrow. *Cancer Res.* Published online 2004:64:4514-4522. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3853.
 21. Lou X, Han X, Jin C, Tian W, Yu W, Ding D, Cheng L, Huang B, Jiang H LB. SOX2 targets fibronectin 1 to promote cell migration and invasion in ovarian cancer: New molecular leads for therapeutic intervention. *OMICS.* Published online 2013:17:510-518. doi:10.1089/omi.2013.0058.
 22. Glowacki ED, Vladu MI BS. Hydrogen-bonds in molecular solids-from biological systems to organic electronics. *J Mater Chem B.* 2013;1:3742-3753.
 23. Zubair MS. Penambatan molekuler dan simulasi dinamika molekuler senyawa dari genus nigella terhadap penghambatan aktivitas enzim protease HIV-1. *J Farm Galen.* 2020;6(1):132-140.

24. Arwansyah, Laksmi, A., tTony I. S. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Curr Biochem.* 2014;1:11-19.
25. Guan, W. et al. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
26. Dhorajiwala T M, Halder S T SLR. Biomed. *Biotechnol Res J.* Published online 2019:553–558.

