

**SKRIPSI**

***MOLECULAR DOCKING* SENYAWA BIOAKTIF  
GENISTEIN, QUERCETIN, DAN RESVERATROL  
TERHADAP RESEPTOR BRCA1, ER $\alpha$ , DAN  
EGFR PADA KANKER PAYUDARA**



**MAHARANI PUSPITA SARI HS**

**04011282025090**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

# SKRIPSI

## ***MOLECULAR DOCKING* SENYAWA BIOAKTIF GENISTEIN, QUERCETIN, DAN RESVERATROL TERHADAP RESEPTOR BRCA1, ER $\alpha$ , DAN EGFR PADA KANKER PAYUDARA**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**Maharani Puspita Sari HS**

**04011282025090**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN

### **MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF GENISTEIN, QUERCETIN, DAN RESVERATROL TERHADAP RESEPTOR BRCA1, ER $\alpha$ , DAN EGFR PADA KANKER PAYUDARA**

#### **LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

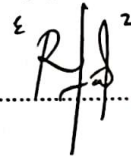
**Maharani Puspita Sari HS**

**04011282025090**

Palembang, 19 Desember 2023  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

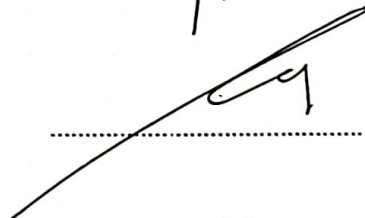
Pembimbing I

**Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes**  
NIP. 198908052019032017



Pembimbing II

**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc**  
NIP. 19870521201221002



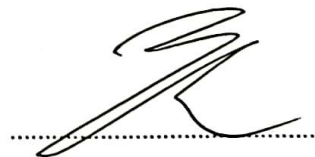
Penguji I

**dr. Triwani, M.Kes**  
NIP. 1954031419832002



Penguji II

**dr. Ziske Maritska, M.Si., Med.**  
NIP. 198403262010122004



Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP 197802272010122001



Mengetahui,  
Wakil Dekan I

**Prof. Dr. dr. Irfamuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP 197306131999031001



## HALAMAN PERSETUJUAN

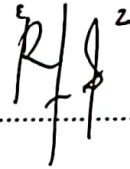
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi dengan judul “*Molecular Docking* Senyawa Bioaktif Genistein, Quercetin, dan Resveratrol terhadap Reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada Kanker Payudara” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Desember 2023.

Palembang, 19 Desember 2023

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

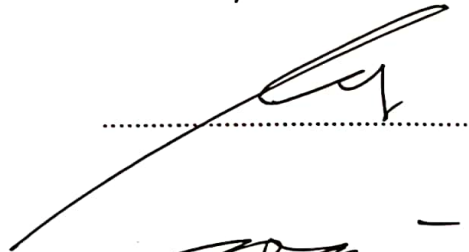
Pembimbing I

**Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes**  
NIP. 198908052019032017



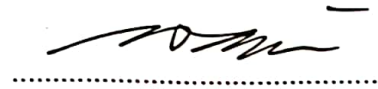
Pembimbing II

**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc**  
NIP. 19870521201221002



Penguji I

**dr. Triwani, M.Kes**  
NIP. 1954031419832002



Penguji II

**dr. Ziske Maritska, M.Si., Med.**  
NIP. 198403262010122004

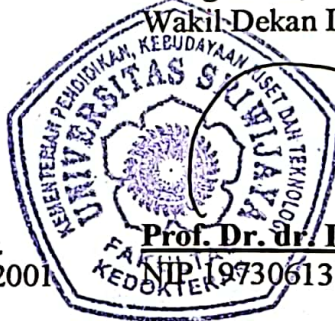


Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter



**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP 197802272010122001

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



**Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maharani Puspita Sari HS

NIM : 04011282025152

Judul : *Molecular Docking* Senyawa Bioaktif Genistein, Quercetin, dan Resveratrol terhadap Reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada Kanker Payudara

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.



Palembang, 19 Desember 2023

Yang membuat pernyataan,



(Maharani Puspita Sari HS)

## ABSTRAK

# **MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF GENISTEIN, QUERCETIN, DAN RESVERATROL TERHADAP RESEPTOR BRCA1, ER $\alpha$ , DAN EGFR PADA KANKER PAYUDARA**

(Maharani Puspita Sari HS, Desember 2023, 107 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita. Terdapat potensi berbagai fitokimia dari bahan alam yang memiliki efek terapeutik pada kanker payudara, diantaranya ialah genistein, quercetin, dan resveratrol. *Molecular docking* merupakan salah satu pendekatan yang berperan penting dalam penemuan obat baru, didasarkan pada algoritma matematika dimana konformasi pengikatan biologis yang efektif antara obat dan molekul target dapat dievaluasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi senyawa bioaktif genistein, quercetin dan resveratrol terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara.

**Metode:** Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan secara komputasional. Objek penelitian adalah data sekunder reseptor dan ligan yang diakses dari PDB dan Pubchem. Penelitian dilakukan menggunakan laptop personal dengan memanfaatkan beberapa *website* dan *software* aplikasi yang dapat diakses melalui peramban.

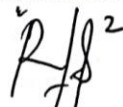
**Hasil:** Hasil *docking* menunjukkan nilai binding energy kompleks genistein sebesar -5,04 kkal/mol dengan BRCA1, -8,85 kkal/mol dengan ER $\alpha$ , -7,62 kkal/mol dengan EGFR. Quercetin memiliki binding energy sebesar -5,59 kkal/mol dengan BRCA1, -7,90 kkal/mol dengan ER $\alpha$ , dan -8,47 kkal/mol dengan EGFR. Resveratrol memiliki binding energy sebesar -5,20 kkal/mol dengan BRCA1, -8,75 kkal/mol dengan ER $\alpha$ , dan -6,44 kkal/mol dengan EGFR.

**Kesimpulan:** Terdapat interaksi antara senyawa bioaktif genistein, quercetin, dan resveratrol dengan reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara ditunjukkan dengan adanya interaksi paling selektif pada kompleks reseptor-ligan ER $\alpha$  dan genistein yang memiliki energi pengikatan terendah.

**Kata Kunci:** *Molecular docking*, genistein, quercetin, resveratrol, BRCA1, ER $\alpha$ , EGFR, kanker payudara

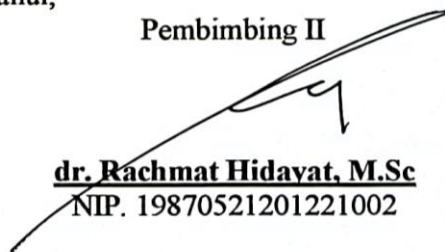
Mengetahui,

Pembimbing I



**Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes**  
NIP. 198908052019032017

Pembimbing II



**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc**  
NIP. 19870521201221002

## ABSTRACT

### MOLECULAR DOCKING ON BIOACTIVE COMPOUNDS OF GENISTEIN, QUERCETIN, AND RESVERATROL TO BRCA1, ER $\alpha$ , AND EGFR RECEPTORS IN BREAST CANCER

(Maharani Puspita Sari HS, December 2023, 107 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Breast cancer is the most common cancer and the main cause of cancer death among women. There is the potential for various phytochemicals from natural ingredients to have therapeutic effects on breast cancer, some of which are genistein, quercetin, and resveratrol. Molecular docking is an approach that plays an important role in the discovery of new drugs, based on mathematical algorithms where the effective biological binding conformation between the drug and the target molecule can be evaluated. This study aims to determine the interaction of the bioactive compounds genistein, quercetin and resveratrol on the BRCA1, ER $\alpha$  and EGFR receptors in breast cancer.

**Methods:** The type of research carried out is experimental research with a computational approach. The research object is secondary data on receptors and ligands accessed from PDB and Pubchem. The research was carried out using a personal laptop by utilizing several websites and application software that can be accessed via a browser.

**Results:** The docking results show that binding energy value of genistein complex is -5.04 kcal/mol with BRCA1, -8.85 kcal/mol with ER $\alpha$ , -7.62 kcal/mol with EGFR. Quercetin has a binding energy of -5.59 kcal/mol with BRCA1, -7.90 kcal/mol with ER $\alpha$ , and -8.47 kcal/mol with EGFR. Resveratrol has a binding energy of -5.20 kcal/mol with BRCA1, -8.75 kcal/mol with ER $\alpha$ , and -6.44 kcal/mol with EGFR.

**Conclusion:** There is an interaction between the bioactive compounds genistein, quercetin, and resveratrol with the BRCA1, ER $\alpha$ , and EGFR receptors in breast cancer, indicated by the most selective interaction in the receptor-ligand complex ER $\alpha$  and genistein which has the lowest binding energy.

**Keyword:** Molecular docking, genistein, quercetin, resveratrol, BRCA1, ER $\alpha$ , EGFR, breast cancer.

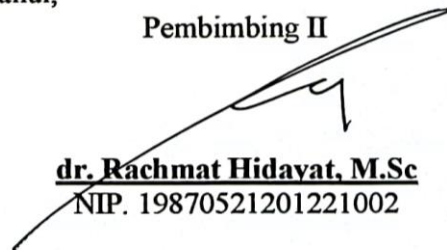
Mengetahui,

Pembimbing I



Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes  
NIP. 198908052019032017

Pembimbing II



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc  
NIP. 19870521201221002

## RINGKASAN

### **MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF GENISTEIN, QUERCETIN, DAN RESVERATROL TERHADAP RESEPTOR BRCA1, ER $\alpha$ , DAN EGFR PADA KANKER PAYUDARA**

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 19 Desember 2023

Maharani Puspita Sari HS; Dibimbing oleh Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
xviii + 92 halaman, 6 tabel, 22 gambar, 7 lampiran

Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita. Terdapat potensi berbagai fitokimia dari bahan alam yang memiliki efek terapeutik pada kanker payudara, beberapa diantaranya ialah genistein, quercetin, dan resveratrol. *Molecular docking* merupakan salah satu pendekatan yang berperan penting dalam penemuan obat baru. Metode desain obat komputasional ini didasarkan pada algoritma matematika dimana konformasi pengikatan biologis yang efektif antara obat dan molekul target dapat dievaluasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi senyawa bioaktif genistein, quercetin dan resveratrol terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara. Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan secara komputasional. Objek penelitian adalah data sekunder reseptor dan ligan yang diakses dari PDB dan Pubchem. Penelitian dilakukan menggunakan laptop personal dengan memanfaatkan beberapa *website* dan *software* aplikasi yang dapat diakses melalui peramban. Hasil *docking* menunjukkan nilai *binding energy* kompleks reseptor-ligan yang diuji beserta bentuk interaksi yang dapat dianalisis dan divisualisasikan dalam bentuk dua dimensi dan tiga dimensi. Nilai binding energy kompleks genistein sebesar -5,04 kkal/mol dengan BRCA1, -8,85 kkal/mol dengan ER $\alpha$ , -7,62 kkal/mol dengan EGFR. Quercetin memiliki binding energy sebesar -5,59 kkal/mol dengan BRCA1, -7,90 kkal/mol dengan ER $\alpha$ , dan -8,47 kkal/mol dengan EGFR. Resveratrol memiliki binding energy sebesar -5,20 kkal/mol dengan BRCA1, -8,75 kkal/mol dengan ER $\alpha$ , dan -6,44 kkal/mol dengan EGFR

Dapat disimpulkan bahwa terdapat interaksi antara senyawa bioaktif genistein, quercetin, dan resveratrol dengan reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara ditunjukkan dengan adanya interaksi paling selektif pada kompleks reseptor-ligan ER $\alpha$  dan genistein yang memiliki energi pengikatan terendah.

**Kata Kunci:** *Molecular docking*, genistein, quercetin, resveratrol, BRCA1, ER $\alpha$ , EGFR, kanker payudara



## SUMMARY

### MOLECULAR DOCKING ON BIOACTIVE COMPOUNDS OF GENISTEIN, QUERCETIN, AND RESVERATROL TO BRCA1, ER, AND EGFR RECEPTORS IN BREAST CANCER

Scientific Paper in the form of Skripsi, Desember 19<sup>th</sup>, 2023

Maharani Puspita Sari HS; Supervised by Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes and dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
xviii + 92 pages, 6 tables, 22 picture, 7 attachments

Breast cancer is the most common cancer and the main cause of cancer death among women. There is the potential for various phytochemicals from natural ingredients to have therapeutic effects on breast cancer, some of which are genistein, quercetin, and resveratrol. Molecular docking is an approach that plays an important role in the discovery of new drugs. This computational drug design method is based on a mathematical algorithm by which the effective biological binding conformation between the drug and the target molecule can be evaluated. The aim of this study was to determine the interaction of the bioactive compounds genistein, quercetin and resveratrol on the BRCA1, ER $\alpha$  and EGFR receptors in breast cancer. The type of research carried out is experimental research with a computational approach. The research object is secondary data on receptors and ligands accessed from PDB and Pubchem. The research was carried out using a personal laptop by utilizing several websites and application software that can be accessed via a browser. The docking results show the binding energy value of the tested receptor-ligand complex along with the form of interaction which can be analyzed and visualized in two-dimensional and three-dimensional form. The binding energy value of the genistein complex is -5.04 kcal/mol with BRCA1, -8.85 kcal/mol with ER $\alpha$ , -7.62 kcal/mol with EGFR. Quercetin has a binding energy of -5.59 kcal/mol with BRCA1, -7.90 kcal/mol with ER $\alpha$ , and -8.47 kcal/mol with EGFR. Resveratrol has a binding energy of -5.20 kcal/mol with BRCA1, -8.75 kcal/mol with ER $\alpha$ , and -6.44 kcal/mol with EGFR

It can be concluded that there is an interaction between the bioactive compounds genistein, quercetin, and resveratrol with the BRCA1, ER $\alpha$ , and EGFR receptors in breast cancer, indicated by the most selective interaction in the ER $\alpha$  and genistein receptor-ligand complex which has the lowest binding energy.

**Keywords:** Molecular docking, genistein, quercetin, resveratrol, BRCA1, ER $\alpha$ , EGFR, breast cancer.

## KATA PENGANTAR


Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “*Molecular Docking* Senyawa Bioaktif Genistein, Quercetin, dan Resveratrol terhadap Reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada Kanker Payudara”. Penulisan skripsi ini dibuat agar penulis dapat membuat skripsi untuk memenuhi syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sriwijaya. Terwujudnya skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes selaku dosen pembimbing I dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktunya dalam membimbing, memberikan arahan, saran, serta motivasi dalam penulisan skripsi ini.
2. dr. Triwani, M.Kes selaku penguji I dan dr. Ziske Maritska, M.Si.,Med. selaku penguji II yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan skripsi ini.
3. Kedua orang tua saya (Bapak Harun Samsuddin dan Ibu Endang Rosidah Ningsih) dan kakak-kakak saya (Muhammad Mandalika Kharisma HS, Nelly Yani Rusli, Amanah Pelita Indah HS, Puteri Rizky Ramadhani HS) yang saya hormati dan sayangi yang senantiasa memberikan doa, perhatian serta dukungan moril dan materil selama penyusunan skripsi ini.
4. Teman-teman HiHo (Fadilah Aisyah Nurusman, Putri Maharani, Gita Namyra Verenanda, Ni Putu Arinda Dwi Setyaningsih, dan Nadia Permata Sari), teman-teman Wortel (Dinia Tarisa Tuffahati, Devadiza Friankasari, dan Alya Humaira), Manusia Satu Barisan (Devina Firyal Yasmin, Tasya Aulia Maharani, Saffana Nabila, dan Sandri Hikmawar) yang selalu kebersamaian dan memotivasi penulis untuk melanjutkan dan terus berjuang dalam melaksanakan studi dan mengerjakan penulisan skripsi ini.

5. Teman-teman Gavenclaw dan Amygdala 2020, serta kakak-kakak, adik-adik, dan teman-teman lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang selalu memberikan semangat, bantuan, dan masukkan dalam pengerjaan skripsi ini.

Dalam penulisan skripsi ini, saya menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Dengan segala keterbatasan, saya mengharapkan kritik dan saran dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Palembang, 19 Desember 2023



Maharani Puspita Sari HS

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maharani Puspita Sari HS

NIM : 04011282025152

Judul : *Molecular Docking* Senyawa Bioaktif Genistein, Quercetin, dan Resveratrol terhadap Reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada Kanker Payudara

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam hal ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 19 Desember 2023



Maharani Puspita Sari HS

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iii
ABSTRAK .....	iv
ABSTRACT .....	v
RINGKASAN .....	vi
SUMMARY .....	vii
KATA PENGANTAR .....	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
Daftar Isi.....	xi
Daftar Tabel .....	xiv
Daftar Gambar.....	xv
Daftar Singkatan.....	xvi
BAB 1    Pendahuluan.....	1
1.1    Latar Belakang .....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	5
1.3    Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1    Tujuan Umum .....	5
1.3.2    Tujuan Khusus .....	5
1.4    Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1    Manfaat Teoritis .....	5
1.4.2    Manfaat Tata Laksana .....	6
1.4.3    Manfaat Subjek .....	6
1.5    Hipotesis Penelitian .....	6
BAB 2    Tinjauan Pustaka.....	7
2.1    Kanker Payudara .....	7
2.1.1    Definisi Kanker Payudara .....	7
2.1.2    Epidemiologi Kanker Payudara .....	7
2.1.3    Etiologi Kanker Payudara .....	8
2.1.4    Faktor Risiko Kanker Payudara .....	8

2.1.5	Klasifikasi Kanker Payudara.....	10
2.1.6	Patogenesis Kanker Payudara .....	11
2.1.7	Gejala Klinis Kanker Payudara.....	15
2.1.8	Penatalaksanaan Kanker Payudara.....	16
2.1.9	Prognosis Kanker Payudara .....	19
2.2	Biomolekuler Kanker Payudara .....	19
2.2.1	Reseptor Hormon .....	20
2.2.2	Gen Supresor Tumor .....	24
2.3	Genistein.....	26
2.4	Quercetin .....	28
2.5	Resveratrol.....	30
2.6	Aplikasi <i>Molecular Docking</i> dalam Strategi Penemuan Obat Baru .....	32
2.6.1	Terminologi dalam <i>Molecular Docking</i> .....	36
2.6.2	Klasifikasi Metode <i>Docking</i> .....	37
2.6.3	Evaluasi Hasil <i>Docking</i> .....	38
2.6.4	<i>Molecular Docking</i> dalam Perkembangan Pengobatan Kanker.....	38
2.7	Kerangka Teori.....	40
2.8	Kerangka Konsep .....	41
BAB 3	Metode Penelitian .....	42
3.1	Jenis Penelitian .....	42
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	42
3.3	Objek Penelitian .....	42
3.4	Variabel Penelitian .....	42
3.4.1	Variabel Independen .....	42
3.4.2	Variabel Dependen.....	42
3.5	Definisi Operasional.....	43
3.6	Alat dan Bahan .....	45
3.6.1	Alat.....	45
3.6.2	Bahan.....	45
3.7	Cara Kerja.....	45
3.7.1	<i>Screening</i> Protein dan Senyawa .....	45
3.7.2	Preparasi Ligan.....	46
3.7.3	Preparasi Protein Target.....	46
3.7.4	<i>Redocking</i> Reseptor Target dengan <i>Native Ligand</i> .....	46

3.7.5	<i>Docking</i> Molekul Ligan dengan Reseptor Target Terapi.....	46
3.7.6	Analisis dan Visualisasi Hasil <i>Docking</i> .....	47
3.8	Kerangka Operasional .....	47
BAB 4	Hasil dan Pembahasan .....	48
4.1	Hasil Penelitian.....	48
4.1.1	Hasil <i>Screening Druglikeness</i> Senyawa.....	48
4.1.2	<i>Docking</i> Reseptor Target dan Ligan .....	49
4.2	Pembahasan .....	56
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	63
BAB 5	Kesimpulan dan Saran .....	64
5.1	Kesimpulan.....	64
5.2	Saran .....	64
	Daftar Pustaka .....	65
	Lampiran .....	75
	Biodata .....	88

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Terapi Target pada Kanker Payudara.....	18
Tabel 2.2. Prognosis Kanker Payudara Berdasarkan Subtipe Molekular .....	19
Tabel 3.1. Definisi Operasional .....	43
Tabel 4.1. Hasil analisis <i>Druglikeness</i> dengan <i>Lipinski's Rule of Five</i> pada senyawa potensial .....	48
Tabel 4.2. <i>Coordinate Value dan Grid Box Sizes</i> .....	51
Tabel 4.3 <i>Binding Energy</i> Hasil <i>Docking</i> .....	51



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Asal mula kelainan pada payudara.....	11
Gambar 2.2. Major pathways perkembangan kanker payudara. ....	12
Gambar 2.3. Gambaran umum persinyalan sel yang dimediasi oleh reseptor tirosin kinase (RTK) HER2/Neu dan reseptor estrogen (ER), dua komponen penting dalam perkembangan kanker payudara.....	14
Gambar 2.4. ER signaling pathway. ....	20
Gambar 2.5. Aktivasi ER melalui fosforilasi yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan dan jalur persinyalan sitokin. ....	22
Gambar 2.6. HER2 signaling pathway.....	24
Gambar 2.7. Struktur kimia genistein (PubChem CID: 5280961).....	27
Gambar 2.8. Struktur kimia quercetin (PubChem CID: 5280343). ....	28
Gambar 2.9. Interaksi quercetin pada berbagai model penelitian eksperimental kanker payudara. ....	30
Gambar 2.10. Struktur kimia resveratrol (PubChem CID: 445154). ....	31
Gambar 2.11. Pengaplikasian database dalam merancang dan mengembangkan obat.....	33
Gambar 2.12 Tampilan website Protein Data Bank.....	35
Gambar 2. 13 Tampilan website PubChem.....	35
Gambar 2. 14 Molecular docking as a Therapeutic Approach for Targeting Cancer Cell Metabolic Processes. ....	39
Gambar 4.1. Struktur hasil preparasi reseptor target dan ligan native-nya.....	49
Gambar 4.2. Struktur hasil preparasi ligan.....	50
Gambar 4.3 Visualisasi 2D dan 3D interaksi molekuler antara genistein dengan reseptor target.....	53
Gambar 4.4 Visualisasi 2D dan 3D interaksi molekuler antara quercetin dengan reseptor target.....	54
Gambar 4.5 Visualisasi 2D dan 3D interaksi molekuler antara resveratrol dengan reseptor target.....	56
Gambar 4.6 Visualisasi interaksi kompleks ER $\alpha$ -genistein.....	61
Gambar 4.7 Visualisasi interaksi kompleks EGFR-quercetin .....	62
Gambar 4.8 Visualisasi interaksi kompleks ER $\alpha$ -resveratrol .....	63

## DAFTAR SINGKATAN

ATM	: <i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i>
ATP2A3	: <i>ATPase sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transporting 3</i>
BER	: <i>Base-excision DNA repair</i>
BRCA1	: <i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i>
BRCA2	: <i>Breast Cancer Susceptibility Gene 2</i>
BRIP1	: <i>BRCA1-interacting protein 1</i>
CADD	: <i>Computer-aided Drug Design</i>
CBP	: <i>CREB Binding Protein</i>
CHEK2	: <i>Checkpoint Kinase 2</i>
CREB	: <i>cAMP Response Element Binding-protein</i>
DKK	: <i>Dickkopf-related Protein</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic-acid</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
ER+	: <i>Estrogen Receptor Positive</i>
ERBB2	: <i>Erythroblastic Oncogene B2</i>
ERE	: <i>Estrogen Response Elements</i>
ER $\alpha$	: <i>Estrogen Receptor Alpha</i>
ER $\beta$	: <i>Estrogen Receptor Beta</i>
ESR1	: <i>Estrogen Receptor Alpha 1</i>
ESR2	: <i>Estrogen Receptor Alpha 2</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
Globocan	: <i>Global Observatory Cancer</i>
GPR30	: <i>G Protein-coupled Receptor 30</i>

HDR	: <i>Homology-directed Repair</i>
HER	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor 2</i>
ICD	: <i>International Classification of Diseases</i>
LRP	: <i>Low-density Lipoprotein Receptor Related Protein</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
NRF2	: <i>Nuclear Factor-erythroid-2-related Factor 2</i>
PALB2	: <i>Partner and Localizer BRCA2</i>
PARP	: <i>Poly-ADP Ribose Polymerase</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived Growth Factor</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 3-kinase</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
PR+	: <i>Progesteron Receptor Positive</i>
QSAR	: <i>Quatitative Structure-Activity Relationship</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSMD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
SFRP	: <i>Secreted Frizzled-related Proteins</i>
SMILES	: <i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>
TCF/LEF	: <i>T Cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor Family</i>
TGF- $\alpha$	: <i>Transforming Growth Fctor-<math>\alpha</math></i>
TIMP1	: <i>TIMP Metallopeptidase Inhibitor 1</i>
TNBC	: <i>Triple-negative Breast Cancer</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat kanker dan kanker yang paling umum di kalangan wanita. Kanker payudara adalah keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari sel epitel kelenjar, baik duktus maupun lobulusnya, dan jaringan penunjang payudara, tidak termasuk kulit payudara.<sup>1,2</sup> Keganasan pada sel payudara menyebabkan jaringan payudara menjadi tidak normal dan berproliferasi secara tidak terkendali.<sup>3</sup> Pada tahun 2020, terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru dan 685.000 kematian akibat kanker payudara di seluruh dunia.<sup>4</sup> Menurut data *Global Observatory Cancer* pada tahun 2020, kanker payudara menempati urutan pertama insidensi kanker di Indonesia yaitu sebanyak 65.858 kasus baru (16,8%) dari keseluruhan kasus dan mortalitas tertinggi kedua yaitu 22.430 kasus (9,8%) dari kematian yang dijumpai pada kasus kanker di Indonesia.<sup>5</sup> Di Palembang pada tahun 2020, jumlah wanita yang diindikasikan kanker payudara adalah sebanyak 367 orang.<sup>6</sup>

Kanker payudara disebabkan oleh berbagai faktor termasuk usia, genetik, lingkungan, dan riwayat reproduksi. Adanya kerusakan DNA dan mutasi genetik yang dapat dipengaruhi oleh paparan estrogen merupakan penyebab kanker payudara dapat berkembang.<sup>7</sup> Hubungan yang signifikan antara riwayat keluarga yang positif dan peningkatan risiko kanker payudara terkait dengan kelainan gen. Sebagian besar wanita yang positif terdiagnosis kanker payudara herediter memiliki varian patogen *breast cancer susceptibility gene 1* (BRCA1) dan *breast cancer susceptibility gene 2* (BRCA2).<sup>8</sup> Kanker payudara tipe BRCA1 memiliki tingkat kekambuhan dan mortalitas yang tinggi. Risiko keseluruhan kanker payudara sekitar 3% lebih tinggi pada *carrier* mutasi BRCA1 dibandingkan dengan wanita dengan mutasi BRCA2.<sup>9</sup> BRCA1 juga memiliki probabilitas mutasi dan duplikasi

yang tinggi sehingga penelitian yang menargetkan reseptor ini terus dikembangkan.<sup>10</sup>

*Estrogen receptor alpha* (ER $\alpha$ ) yang dikodekan oleh ESR1 merupakan biomarker penting dalam mendiagnosis kanker payudara. Disregulasi ekspresi reseptor ER $\alpha$  dapat secara aktif berimplikasi pada perkembangan kanker payudara. Pada 60% kasus didapatkan ekspresi yang tidak normal pada reseptor ini, menjadikan gen ESR1 sebagai target terapi yang penting.<sup>11</sup> Salah satu strategi pengembangan obat kanker payudara yaitu melalui penghambatan aktivitas kinase EGFR/HER2 yang berperan dalam jalur transduksi sinyal dalam regulasi siklus sel.<sup>12,13</sup> *Epidermal growth factor* memiliki peran utama dalam proliferasi, kelangsungan hidup, dan metastasis sel kanker payudara. Pada kanker payudara, ekspresi EGFR dapat terkait dengan invasi tumor, metastasis, dan resistensi terhadap terapi. Aktivasi EGFR memicu jalur sinyal yang menghasilkan proliferasi sel, migrasi, invasi, dan angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru untuk mendukung pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, penghambatan EGFR dapat menjadi target potensial dalam pengobatan kanker payudara.<sup>14</sup>

Berdasarkan stadium dan ekspresi dari agen biomolekulernya, penatalaksanaan kanker payudara dapat dilakukan dengan pembedahan, kemoterapi, terapi hormonal, terapi target, dan radioterapi.<sup>2</sup> Beberapa tahun belakangan, terapi hormonal banyak digunakan pada tatalaksana pasien kanker payudara dengan status reseptor hormon positif (ER+ dan/atau PR+) dimana secara global kanker payudara jenis ini hampir mencapai 75% dari semua kanker payudara.<sup>15</sup> Tamoxifen merupakan standar pengobatan terapi hormonal pada kanker payudara. Tamoxifen memiliki fungsi antiestrogenik dengan menekan hormon estrogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker payudara.<sup>16</sup> Efek samping seperti *hot flush*, tromboemboli, dan peningkatan risiko kanker endometrium dapat terjadi pada pasien yang mengonsumsi tamoxifen. Terapi hormonal ini juga mengalami penurunan efisiensi karena timbulnya resistensi akibat mutasi kanker.<sup>17</sup>

Selama beberapa tahun terakhir, potensi berbagai fitokimia multitarget telah banyak diteliti, terutama pada bahan alam. Hal ini dikarenakan senyawa bioaktif dari bahan alam memiliki aktivitas terapeutik yang sangat baik dengan toksisitas minimal.<sup>18</sup> Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa kombinasi penggunaan bahan alam dengan tamoxifen menghasilkan efek antikanker yang sinergis, termasuk peningkatan penghambatan pertumbuhan sel tumor dan sensitivitas tamoxifen serta pengurangan efek samping atau toksisitas tamoxifen.<sup>19</sup> Younas *et. al.* (2018) mengevaluasi potensi berbagai fitokimia dari bahan alam yang memiliki efek terapeutik pada kanker payudara, beberapa diantaranya ialah genistein, quercetin, dan resveratrol. Fitokimia tersebut diprediksi dapat menekan proliferasi kanker payudara melalui modulasi berbagai jalur transduksi dan persinyalan dari gen dan produk gen.<sup>20</sup>

Genistein merupakan isoflavonoid alami yang banyak ditemukan pada produk berbahan dasar kedelai. Genistein adalah agen kemopreventif, yang bersaing dengan estradiol untuk berikatan dengan reseptor estrogen sebagai estrogen lemah.<sup>21</sup> Genistein diketahui dapat menghambat pertumbuhan dan apoptosis sel kanker dengan menurunkan regulasi survivin, HER1, HER2, HER3, dan ekspresi ER $\alpha$ .<sup>19</sup> Genistein juga terbukti menghentikan siklus sel pada fase G2/M dalam sel mutasi BRCA1 melalui regulasi penurunan ekspresi siklin B1.<sup>22</sup> Quercetin merupakan senyawa flavonoid yang terbukti menunjukkan efek antikarsinogenik terhadap berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara.<sup>23</sup> Quercetin umumnya ditemukan pada sayuran dan buah-buahan, seperti apel, *berry*, bawang, teh, tomat, dan kacang-kacangan.<sup>24</sup> Penelitian menyebutkan bahwa quercetin dapat membatasi proliferasi sel kanker melalui induksi apoptosis dan menekan jalur persinyalan EGFR.<sup>25</sup> Resveratrol merupakan polifenol alami yang dapat ditemukan dalam berbagai macam tanaman seperti anggur, *blueberry*, *cranberry*, kayu putih, kacang tanah, dan kacang polong. Salah satu aktivitas biologis utama resveratrol adalah menunjukkan aktivitas antikanker terhadap berbagai jenis kanker, yang pertama kali dilaporkan oleh Jang *et. al.* pada tahun 1997. Resveratrol

juga memiliki aktivitas estrogenik, yaitu berfungsi sebagai estrogen receptor ER $\alpha$  agonis atau antagonis ligan pada konsentrasi yang sangat rendah. Hal ini menghambat pertumbuhan, proliferasi, invasi, dan metastasis di berbagai tipe sel kanker payudara.<sup>18</sup>

*Drug discovery process* merupakan multi-proses dimana senyawa kimia spesifik dengan aktivitas biologis yang diinginkan pada target obat dapat dipilih dan akhirnya dapat dijadikan sebagai kandidat pengobatan terbaru.<sup>26</sup> Dengan adanya kemajuan teknologi, tahap awal dalam identifikasi dan validasi efek klinis dari senyawa yang diteliti dapat dilakukan dengan bantuan *computer-aided drug design* (CADD) yaitu perangkat komputer yang memiliki algoritma tertentu untuk melakukan studi eksperimental *in-silico* pada senyawa kimia yang diuji.<sup>27</sup> Salah satu studi *in-silico* yang dapat digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan senyawa dan reseptor target terapi pada tingkat molekuler adalah *molecular docking*.<sup>28</sup> *Molecular docking* merupakan salah satu pendekatan yang berperan penting dalam penemuan obat baru. Metode desain obat komputarial ini didasarkan pada algoritma matematika dimana konformasi pengikatan biologis yang efektif antara obat dan molekul target dapat dievaluasi.<sup>29</sup> Penggunaan algoritma ini tidak hanya dapat mempertimbangkan kemungkinan interaksi yang optimal dari ligan dan reseptor targetnya, tetapi juga dapat menjadi solusi yang ekonomis dan hemat waktu dalam tahap awal validasi senyawa yang diteliti.<sup>30</sup>

Penting untuk dilakukan penelitian mengenai alternatif terapi kanker payudara yang memiliki target spesifik dan selektivitas yang tinggi dalam menghambat proses metastasis kanker payudara. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian *molecular docking* untuk mengetahui interaksi senyawa bioaktif genistein, quercetin dan resveratrol terhadap reseptor pada kanker payudara. Belum banyaknya penelitian mengenai interaksi genistein, quercetin dan resveratrol pada reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara menjadi dasar dilakukannya penelitian ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana interaksi senyawa bioaktif genistein, quercetin dan resveratrol terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi senyawa bioaktif genistein, quercetin dan resveratrol terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan interaksi genistein terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara, serta menganalisis ikatan yang terbentuk antara genistein dan reseptor target yang paling selektif.
2. Membandingkan interaksi quercetin terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara, serta menganalisis ikatan yang terbentuk antara quercetin dan reseptor target yang paling selektif.
3. Membandingkan interaksi resveratrol terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara, serta menganalisis ikatan yang terbentuk antara resveratrol dan reseptor target yang paling selektif.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi studi dasar untuk penelitian lanjutan terkait manfaat senyawa bioaktif genistein, quercetin, dan resveratrol sebagai antikanker payudara.



#### **1.4.2 Manfaat Tata Laksana**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam melakukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaan senyawa bioaktif genistein, quercetin, dan resveratrol sebagai agen terapi kanker payudara.

#### **1.4.3 Manfaat Subjek**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber pengetahuan terkait adanya hubungan antara konsumsi senyawa bioaktif genistein, quercetin, dan resveratrol dengan penyakit kanker payudara.

### **1.5 Hipotesis Penelitian**

Terdapat interaksi dari senyawa bioaktif genistein, quercetin dan resveratrol terhadap reseptor BRCA1, ER $\alpha$ , dan EGFR pada kanker payudara.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara dan Kanker Leher Rahim. 2016 [cited 2023 Jul 11];(1):1–5. Available from: <https://www.mendeley.com/catalogue/43436cdc-a456-3bfb-b890-a90fde36c2ce/>
2. Komite Penanggulangan Kanker Nasional RI. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. 2018.
3. American Cancer Society. Breast Cancer [Internet]. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2022. p. 1–19. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
4. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (London, England)*. 2021 Nov;41(11):1183–94.
5. International Agency for Research on Cancer. Indonesia - Global Cancer Observatory [Internet]. GLOBOCAN 2020. 2020 [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>
6. Dinas Kesehatan Kota Palembang. Profil Kesehatan Kota Palembang Tahun 2020. 2021.
7. Alkabban FMTF. Breast Cancer. *StatPearls Publ [Internet]*. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
8. Mayrovitz HN. Breast Cancer. Harvey N. Mayrovitz DKCP, editor. Brisbane, Australia: Exon Publications; 2022.
9. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric*. 2018 Dec;21(6):529–35.
10. Ravichandran R. In silico-Based Virtual Drug Screening and Molecular Docking Analysis of Phyto Chemical Derived Compounds and FDA Approved Drugs against BRCA1 Receptor. *J Cancer Prev Curr Res*. 2017;8(2):216–20.

11. Chopra I, Biosciences E, Panwar U, Madhavi M, Bhrdwaj A, Soni L, et al. Structural insights into conformational stability of ESR1 and structure base screening of new potent inhibitor for the treatment of Breast Cancer. *Res Sq.* 2022;1–30.
12. Prabhavathi H, Dasegowda KR, Renukananda KH, Karunakar P, Lingaraju K, Raja Naika H. Molecular docking and dynamic simulation to identify potential phytochemical inhibitors for EGFR and HER2 as anti-breast cancer agents. *J Biomol Struct Dyn.* 2022 Jul;40(10):4713–24.
13. Purawarga Matada GS, Dhiwar PS, Abbas N, Singh E, Ghara A, Das A, et al. Molecular docking and molecular dynamic studies: screening of phytochemicals against EGFR, HER2, estrogen and NF-KB receptors for their potential use in breast cancer. *J Biomol Struct Dyn [Internet].* 2022;40(13):6183–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1877823>
14. Jha V, Devkar S, Gharat K, Kasbe S, Matharoo DK, Pendse S, et al. Screening of Phytochemicals as Potential Inhibitors of Breast Cancer using Structure Based Multitargeted Molecular Docking Analysis. *Phytomedicine Plus.* 2022;2(2):0–11.
15. Eggemann H, Altmann U, Costa SD, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol [Internet].* 2018 Feb 1 [cited 2023 Jul 10];144(2):337–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098396/>
16. Fadhil M, Harahap WA, Rusnita D. Hasil Pengobatan Adjuvan Tamoxifen pada Pasien. *CDK J.* 2019;46(12):748–52.
17. Adehin A, Kennedy MA, Soyinka JO, Alatise OI, Olasehinde O, Bolaji OO. Breast cancer and tamoxifen: A Nigerian perspective to effective personalised therapy. *Breast Cancer Targets Ther.* 2020;12:123–30.
18. Annaji M, Poudel I, Boddu SHS, Arnold RD, Tiwari AK, Babu RJ. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications. *Cancer Rep.* 2021;4(3):1–21.
19. Yen C, Zhao F, Yu Z, Zhu X, Li CG. Interactions Between Natural Products and Tamoxifen in Breast Cancer: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* 2022;13(June):1–19.

20. Younas M, Hano C, Giglioli-Guivarc'H N, Abbasi BH. Mechanistic evaluation of phytochemicals in breast cancer remedy: current understanding and future perspectives. *RSC Adv* [Internet]. 2018 Aug 8 [cited 2023 Jul 6];8(52):29714. Available from: [/pmc/articles/PMC9085387/](#)
21. Mukund V, Behera SK, Alam A, Nagaraju GP. Molecular docking analysis of nuclear factor- $\kappa$ B and genistein interaction in the context of breast cancer. *Bioinformatics*. 2019;15(1):11–7.
22. Kim GY, Suh J, Jang JH, Kim DH, Park OJ, Park SK, et al. Genistein Inhibits Proliferation of BRCA1 Mutated Breast Cancer Cells: The GPR30-Akt Axis as a Potential Target. *J Cancer Prev*. 2019;24(4):197–207.
23. Kasiri N, Rahmati M, Ahmadi L, Eskandari N, Motedayyen H. Therapeutic potential of quercetin on human breast cancer in different dimensions. *Inflammopharmacology*. 2020 Feb;28(1):39–62.
24. Maleki Dana P, Sadoughi F, Asemi Z, Yousefi B. Anti-cancer properties of quercetin in osteosarcoma. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2021;21(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02067-8>
25. Balakrishnan S, Mukherjee S, Das S, Bhat FA, Raja Singh P, Patra CR, et al. Gold nanoparticles–conjugated quercetin induces apoptosis via inhibition of EGFR/PI3K/Akt–mediated pathway in breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231) [Internet]. Vol. 35, *Cell Biochemistry and Function*. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2023 Jul 11]. 217–231 p. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cbf.3266>
26. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. Vol. 18. *HHS Public Access*; 2019. 463–477 p.
27. Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers* [Internet]. 2021;25(3):1315–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10217-3>
28. Stanzione F, Giangreco I, Cole JC. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Prog Med Chem*. 2021 Jan 1;60:273–343.
29. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
30. Arjmand B, Hamidpour SK, Alavi-Moghadam S, Yavari H, Shahbazbadr A, Tavirani MR, et al. Molecular Docking as a Therapeutic Approach for

- Targeting Cancer Stem Cell Metabolic Processes. *Front Pharmacol.* 2022;13(February):1–17.
31. Masriadi. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular.* Trans Info Media; 2016. 48–66 p.
  32. Shah A, Haider G, Abro N, Hashmat S, Chandio S, Shaikh A, et al. Correlation Between Site and Stage of Breast Cancer in Women. *Cureus.* 2022 Feb;14(2):e22672.
  33. Ham MF, Saraswati M. *Buku Ajar Patologi Robbins.* 10th ed. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2020.
  34. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems.* World Health Organization; 2011.
  35. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
  36. Gautama W. *Breast Cancer in Indonesia in 2022: 30 Years of Marching in Place.* *Indones J Cancer.* 2022;16(1):1.
  37. Admoun C, Mayrovitz HN. *The Etiology of Breast Cancer.* Exon Publ. 2022;
  38. Vinay K, Abul A, Jon A, James P. *Robbins Basic Pathology.* 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier; 2018.
  39. Masriadi. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular.* Jakarta: Trans Info Media; 2016. 48–66 p.
  40. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. *Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence.* *Nutrients.* 2019 Jul;11(7).
  41. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. *Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis.* *Genes Dis.* 2018 Jun;5(2):77–106.
  42. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. *Robbins Basic Pathology.* 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier; 2018.
  43. Liu XL, Ding J, Meng LH. *Oncogene-induced senescence: a double edged sword in cancer.* *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Oct;39(10):1553–8.

44. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Asúnsolo Á, Buján J, García-Honduvilla N, Coca S. Signal Transduction Pathways in Breast Cancer: The Important Role of PI3K/Akt/mTOR. *J Oncol.* 2020;2020:9258396.
45. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB, Al E. *The Molecular Basis of Cancer.* Saunders/Elsevier, Cop PP - Philadelphia, Pa; 2015.
46. Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun;20(13).
47. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2021 May;30(5):822–44.
48. Siersbæk R, Kumar S, Carroll JS. Signaling pathways and steroid receptors modulating estrogen receptor  $\alpha$  function in breast cancer. *Genes Dev.* 2018 Sep;32(17–18):1141–54.
49. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;51(6):2647–93.
50. Stein Y, Rotter V, Aloni-Grinstein R. Gain-of-Function Mutant p53: All the Roads Lead to Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec;20(24).
51. Kumar Vinay, Abbas AK, Aster JC. *Buku Ajar Patologi Robbins.* Elsevier (Singapore) Pte Limited; 2019.
52. Fusco N, Sajjadi E, Venetis K, Gaudio G, Lopez G, Corti C, et al. PTEN Alterations and Their Role in Cancer Management: Are We Making Headway on Precision Medicine? *Genes (Basel).* 2020 Jun;11(7).
53. Iliş M, Uifălean A, Paşca S, Dhople VM, Lalk M, Iuga CA, et al. From Proteomics to Personalized Medicine: The Importance of Isoflavone Dose and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer Cells. *J Pers Med.* 2020 Dec;10(4).
54. Bezerra PHA, Amaral C, Almeida CF, Correia-da-Silva G, Torqueti MR, Teixeira N. In Vitro Effects of Combining Genistein with Aromatase Inhibitors: Concerns Regarding Its Consumption during Breast Cancer Treatment. *Molecules.* 2023 Jun;28(13).
55. Sharma M, Arora I, Chen M, Wu H, Crowley MR, Tollefsbol TO, et al. Therapeutic Effects of Dietary Soybean Genistein on Triple-Negative Breast

- Cancer via Regulation of Epigenetic Mechanisms. *Nutrients*. 2021 Nov;13(11).
56. Pawlicka MA, Zmorzyński S, Popek-Marciniak S, Filip AA. The Effects of Genistein at Different Concentrations on MCF-7 Breast Cancer Cells and BJ Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct;23(20).
  57. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo (Brooklyn)*. 2022;36(2):556–62.
  58. PubChem. Genistein (CID: 5280961) [Internet]. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280961#section=Structures>
  59. Bhat SS, Prasad SK, Shivamallu C, Prasad KS, Syed A, Reddy P, et al. Genistein: A potent anti-breast cancer agent. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(3):1502–17.
  60. Malloy KM, Wang J, Clark LH, Fang Z, Sun W, Yin Y, et al. Novasoy and genistein inhibit endometrial cancer cell proliferation through disruption of the AKT/mTOR and MAPK signaling pathways. *Am J Transl Res*. 2018;10(3):784–95.
  61. Lei CS, Hou YC, Pai MH, Lin MT, Yeh SL. Effects of quercetin combined with anticancer drugs on metastasis-associated factors of gastric cancer cells: in vitro and in vivo studies. *J Nutr Biochem*. 2018 Jan;51:105–13.
  62. Wang S, Yao J, Zhou B, Yang J, Chaudry MT, Wang M, et al. Bacteriostatic Effect of Quercetin as an Antibiotic Alternative In Vivo and Its Antibacterial Mechanism In Vitro. *J Food Prot*. 2018 Jan;81(1):68–78.
  63. Rauf A, Imran M, Khan IA, Ur-Rehman M, Gilani SA, Mehmood Z, et al. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2018 Nov;32(11):2109–30.
  64. PubChem. Quercetin (CID: 5280343) [Internet]. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343#section=InChIKey>
  65. Cebecioglu R, Yildirim M, Akagunduz D, Korkmaz I, Tekin HO, Atasever-Arslan B, et al. Synergistic effects of quercetin and selenium on oxidative stress in endometrial adenocarcinoma cells. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(6):449–55.

66. Srivastava NS, Srivastava RAK. Curcumin and quercetin synergistically inhibit cancer cell proliferation in multiple cancer cells and modulate Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and apoptotic pathways in A375 cells. *Phytomedicine*. 2019 Jan;52:117–28.
67. Dong Y, Yang J, Yang L, Li P. Quercetin Inhibits the Proliferation and Metastasis of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line: The Key Role of Src-Mediated Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 (Fn14)/ Nuclear Factor kappa B (NF- $\kappa$ B) pathway. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2020 Mar;26:e920537.
68. Maugeri A, Calderaro A, Patanè GT, Navarra M, Barreca D, Cirimi S, et al. Targets Involved in the Anti-Cancer Activity of Quercetin in Breast, Colorectal and Liver Neoplasms. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).
69. PubChem. Resveratrol (CID: 445154) [Internet]. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445154#section=2D-Structure>
70. Song Z, Shi Y, Han Q, Dai G. Endothelial growth factor receptor-targeted and reactive oxygen species-responsive lung cancer therapy by docetaxel and resveratrol encapsulated lipid-polymer hybrid nanoparticles. *Biomed Pharmacother*. 2018 Sep;105:18–26.
71. Singh SK, Lillard JWJ, Singh R. Reversal of drug resistance by planetary ball milled (PBM) nanoparticle loaded with resveratrol and docetaxel in prostate cancer. *Cancer Lett*. 2018 Jul;427:49–62.
72. Inbaraj BS, Hua LH, Chen BH. Comparative Study on Inhibition of Pancreatic Cancer Cells by Resveratrol Gold Nanoparticles and a Resveratrol Nanoemulsion Prepared from Grape Skin. *Pharmaceutics*. 2021 Nov;13(11).
73. Nana AW, Wu SY, Yang YCS, Chin YT, Cheng TM, Ho Y, et al. Nano-Diamino-Tetrac (NDAT) Enhances Resveratrol-Induced Antiproliferation by Action on the RRM2 Pathway in Colorectal Cancers. *Horm Cancer*. 2018 Oct;9(5):349–60.
74. Rick Ng. *Drugs : From Discovery to Approval*. John Wiley & Sons, Inc PP - Hoboken, New Jersey; 2015.
75. Irianto K. *Biologi Molekuler: Teori-Praktikum-Glosarium*. Alfabeta; 2017.
76. Filgueira W. *Docking Screens for Drug Discovery*. Humana; 2019.



77. Molecular Modeling Database (MMDB) Help Document [Internet]. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/MMDB/docs/mmdb\\_help.html](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/MMDB/docs/mmdb_help.html)
78. Data From External Resources Integrated Into RCSB PDB [Internet]. [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). 2023. Available from: <https://www.rcsb.org/docs/general-help/data-from-external-resources-integrated-into-rcsb-pdb>
79. RCSB PDB: Homepage [Internet]. [rcsb.org](http://rcsb.org). 2023. Available from: <https://www.rcsb.org/>
80. PubChem. PubChem [Internet]. [nih.gov](http://nih.gov). National Library of Medicine; 2022. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
81. Coumar MS. Molecular docking for computer-aided drug design: fundamentals, techniques, resources and applications. London: Academic Press; 2021.
82. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017 Mar;7:42717.
83. Dmitriev A V, Filimonov DA, Rudik A V, Pogodin P V, Karasev DA, Lagunin AA, et al. Drug-drug interaction prediction using PASS. *SAR QSAR Environ Res*. 2019 Sep;30(9):655–64.
84. Kuhn M, von Mering C, Campillos M, Jensen LJ, Bork P. STITCH: interaction networks of chemicals and proteins. *Nucleic Acids Res*. 2008 Jan;36(Database issue):D684-8.
85. RCSB PDB - 1T15: Crystal Structure of the Brca1 BRCT Domains in Complex with the Phosphorylated Interacting Region from Bach1 Helicase [Internet]. [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). 2023. Available from: <https://www.rcsb.org/structure/1T15>
86. RCSB PDB - 1GWQ: HUMAN OESTROGEN RECEPTOR ALPHA LIGAND-BINDING DOMAIN IN COMPLEX WITH RALOXIFENE CORE AND TIF2 NRBOX2 PEPTIDE [Internet]. [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). 2023. Available from: <https://www.rcsb.org/structure/1GWQ>
87. RCSB PDB - 1M17: Epidermal Growth Factor Receptor tyrosine kinase domain with 4-anilinoquinazoline inhibitor erlotinib [Internet]. [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). Available from: <https://www.rcsb.org/structure/1m17>

88. Abdullah SS, Putra PP, Antasionasti I, Rundengan G, Suoth EJ, Abdullah RPI, et al. Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksikologi pada Pericarpium Pala (*Myristica fragrans*) secara Artificial Intelligence. *Chem Prog.* 2021;14(2):81.
89. Lipinski Rule of Five [Internet]. [www.scfbio-iitd.res.in](http://www.scfbio-iitd.res.in). Available from: <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>
90. Akash S, Bibi S, Biswas P, Mukerjee N, Khan DA, Hasan MN, et al. Revolutionizing anti-cancer drug discovery against breast cancer and lung cancer by modification of natural genistein: an advanced computational and drug design approach. *Front Oncol.* 2023;13:1228865.
91. Chandran SCS, Christopher I, Sounderraajan A, Murugesan V, Sabapathy I, Periyasamy V, et al. Molecular docking analysis of quercetin with known CoVid-19 targets. *Bioinformation.* 2023;19(11):1081–5.
92. Bhowmik D, Nandi R, Prakash A, Kumar D. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis. *Heliyon.* 2021 Mar;7(3):e06515.
93. Adelusi TI, Abdul-Hammed M, Idris MO, Oyedele QK, Adedotun IO. Molecular dynamics, quantum mechanics and docking studies of some Keap1 inhibitors - An insight into the atomistic mechanisms of their antioxidant potential. *Heliyon.* 2021 Jun;7(6):e07317.
94. Lohning AE, Levonis SM, Williams-Noonan B, Schweiker SS. A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(18):2023–40.
95. Pantsar T, Poso A. Binding Affinity via Docking: Fact and Fiction. *Molecules.* 2018 Jul;23(8).
96. Jin J, Chen B, Zhan X, Zhou Z, Liu H, Dong Y. Network pharmacology and molecular docking study on the mechanism of colorectal cancer treatment using Xiao-Chai-Hu-Tang. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252508.
97. Liu X, Lan Y, Zhang L, Ye X, Shen Q, Mo G, et al. Genistein exerts anti-colorectal cancer actions: clinical reports, computational and validated findings. *Aging (Albany NY).* 2023;15(9):3678–89.
98. Omoboyede V, Ibrahim O, Umar HI, Oke GA, Onile OS, Chukwuemeka PO. Computer-aided analysis of quercetin mechanism of overcoming docetaxel resistance in docetaxel-resistant prostate cancer. *J Genet Eng Biotechnol.* 2023 Apr;21(1):47.

99. Sahu RK, Verma VV, Kumar A, Tandon S, Chandra Das B, Hedau ST. In silico prediction and interaction of resveratrol on methyl-CpG binding proteins by molecular docking and MD simulations study. *RSC Adv.* 2022;12(18):11493–504.
100. Wang T, Liu Y, Zhuang X, Luan F, Zhao C. The Interaction of Isoflavone Phytoestrogens with ER( $\alpha$ ) and ER( $\beta$ ) by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Curr Comput Aided Drug Des.* 2021;17(5):655–65.
101. Yuseran H, Hartoyo E, Nurseta T, Kalim H. Molecular docking of genistein on estrogen receptors, promoter region of BCLX, caspase-3, Ki-67, cyclin D1, and telomere activity. *J Taibah Univ Med Sci.* 2019 Feb;14(1):79–87.
102. Abou-Zeid LA, El-Mowafy AM. Differential recognition of resveratrol isomers by the human estrogen receptor-alpha: molecular dynamics evidence for stereoselective ligand binding. *Chirality.* 2004 Mar;16(3):190