

STUDI *IN SILICO* KOMPLEKS LIGAND-RESEPTOR EUGENOL DAUN BASIL (*Ocimum basilicum* L.) DENGAN RESEPTOR HER2 PADA *NON-SMALL CELL LUNG CANCER* (NSCLC) DENGAN KONTROL GEFITINIB

STUDY IN SILICO LIGAND-EUGENOL RECEPTOR COMPOUND OF BASIL LEAF (*Ocimum basilicum* L.) WITH HER2 RECEPTOR ON *NON-SMALL CELL LUNG CANCER* (NSCLC) WITH GEFITINIB CONTROL

MARTINA KURNIA ROHMAH¹
¹STIKes Rumah Sakit Anwar Medika

Abstrak: *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) merupakan jenis kanker paru dengan prevalensi 85% dari total penyakit paru. Senyawa 4-(methylnitrosamino)-1-(3pyridyl)-1-butanone (NNK) pada rokok dapat mengaktifkan transduksi sinyal Akt dan meningkatkan kemampuan proliferasi dan siklus sel pada kanker ini. Her2 merupakan salah satu reseptor yang aktif mentransduksi sinyal Akt. Her2 mengalami overekspresi dan meningkatkan sinyal pertumbuhan pada NSCLC. Her2 banyak digunakan sebagai salah satu target terapi antikanker. Melalui penghambatan reseptor Her2 diharapkan dapat menurunkan proliferasi dan siklus sel NSCLC. Gefitinib merupakan salah satu obat yang banyak digunakan pada NSCLC dengan aktivitas menghambat reseptor Her2 dan tyrosine kinase. Namun saat ini, NSCLC dengan mutasi pada onkogen K-ras dilaporkan memiliki potensi untuk resisten terhadap gefitinib. Eugenol dari daun basil memiliki kemampuan menurunkan proliferasi sel NSCLC, namun mekanisme molekularnya belum banyak diketahui. Melalui studi *in silico* ini kami bertujuan untuk mempelajari ada tidaknya interaksi antara kompleks ligand reseptor eugenol ekstrak daun basil dengan reseptor Her2. Hasil studi *in silico* dengan *docking* diketahui bahwa eugenol dapat berikatan kuat dengan reseptor Her-2 melalui interaksi permukaan sebesar 411.564 dan besar energi ikatan bebas yang kecil yaitu -4.16 kcal/mol serta memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor Her-2 yang mengalami overespresia pada NSCLC dengan nilai Ki (konstanta inhibisi) sebesar 895.67 μ M.

Kata Kunci: *eugenol, gefitinib, Her-2, NSCLC*

Abstract: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) accounts for 85% of all lung cancer cases. The 4-(methylnitrosamino)-1-(3pyridyl)-1-butanone (NNK) in cigarette activates Akt transduction signal and increase proliferation and cell cycle in this cancer. Receptor *Her-2* can transduce this Akt pathway. This receptor is overexpressed and increases growth signal in NSCLC. *Her-2* is widely use as the target of anticancer therapy. Inhibition of *Her-2* decreases proliferation and cell cycles of NSCLC. In this cancer, gefitinib inhibits this receptor and tyrosine kinase activity. However, NSCLC with K-ras oncogene mutation resist to gefitinib. Eugenol from basil leaves has known can decrease NSCLC cell proliferation. This study aim was investigating the molecular interaction and inhibitory activity of eugenol in *Her-2* receptor. This study shown that eugenol has highly interaction and inhibitory activity in *Her-2* receptor. It was proven by high interaction surface (411.564), low free energy binding (-4.16 kcal/mol), and low inhibition constant value (895.67 μ M). It was indicated that we can use eugenol as alternative therapy in NSCLC by *Her-2* inhibition activity.

Key words: *eugenol, gefitinib, Her-2, NSCLC*

PENDAHULUAN

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) merupakan salah satu jenis kanker paru dengan prevalensi 80-85% dari seluruh kasus kanker paru dengan 90% dan 80% berturut-turut pada laki-laki dan perempuan disebabkan oleh merokok (Addario *et al.*, 2010). Faktor resiko

dari kasus kanker paru ini berkaitan dengan konsumsi alkohol, lingkungan (perokok pasif), makanan dan aktivitas fisik. Ada dua klasifikasi utama NSCLC yaitu *preinvasive lesion* dan *invasive malignant lesion*. *Preinvasive lesion* terdiri dari *squamous dysplasia*, *adenomatous hyperplasia* dan *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*. *Invasive*

* email korespondensi: martina.kurniarohmah@gmail.com

malignant lesion terdiri dari *squamous cell carcinoma*, *small cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, *large cell carcinoma*, *adenosquamous carcinoma*, *carcinoma* dengan *pleomorphic*, dan *carcinoid tumor* (Devita *et al.*, 2011).

Efek rokok pada sel epitel respiratori terkait dengan beberapa senyawa organik dan anorganik yang bersifat karsinogenik di antaranya adalah *4-(methylnitrosamino)-1-(3pyridyl)-1-butanone* (NNK), nicotine, benzo(a)pyrene, cadmium, formaldehyde, dan ethylcarbamate. NNK menginduksi ekspresi reseptor *Insulin Growth Factor* tipe 1 (IGF-1) dan mengaktifkan sinyal Akt pada sel epithelial respiratori. NNK juga mengaktifkan *k-ras* dan meningkatkan regulasi DNA methyltransferase pada sel pneumoni. *Polyaromatic hydrocarbon* (PAH) dari rokok dapat menginduksi mutasi sejumlah gen yaitu *p53*, *RASSF1A*, dan *FHIT* sehingga dapat mengganggu regulasi pada siklus sel, *DNA repair* dan apoptosis. Tidak hanya NNK dan PAK saja, sejumlah logam yang berikatan dengan nikotin seperti nikel, arsenik dan kromium diasosiasikan dengan munculnya transformasi neoplastik. Nikel dan arsenik diasosiasikan dengan perubahan epigenetik yang berkaitan dengan kanker yang mana nikotin sendiri mampu mengaktifkan jalur sinyal Akt, ERK, dan PKC yang penting pada siklus sel dan proliferasi. Dengan demikian logam tersebut diperkirakan dapat menimbulkan terjadinya perubahan epigenetik yang berkaitan dengan ketiga sinyal tersebut. Nikotin juga dapat mengaktifkan Raf-1 kinase dan c-fos yang menyebabkan terjadinya progresi proliferasi dan siklus sel pada sel epithelial respiratori (Devita *et al.*, 2011).

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) merupakan salah satu reseptor yang diekspresikan sekitar 40-80% pada NSCLC (Devita *et al.*, 2011). EGFR merupakan reseptor transmembran glikoprotein dengan berat molekul 170 kDa yang dikode oleh protoonkogen *Her-1* dan berlokasi pada kromosom 7p12. Fungsi EGFR yaitu mengaktifkan suatu domain tyrosine kinase yang meregulasi sejumlah fungsi seluler seperti pertumbuhan sel, differensiasi, ekspresi gen dan perkembangan. EGFR hadir pada jaringan normal dan juga diekspresikan pada sejumlah tumor solid (Baselga, 2002). Ada 4 protein dari famili EGFR yaitu: 1) *EGFR/Her-1/erbB1*, 2) *Her-2/neu*, 3) *Her-3/erbB3*, dan *Her-4/erbB4*. Keempat EGFR tersebut dapat mengoperasikan

transduksi sinyal cascade melalui *Phosphoinositide-3-kinase* (PI3K)/AKT dan *Extracellular Signal-Regulated Kinase* (ERK)1/2. Kedua jalur sinyal tersebut berperan penting di dalam memodulasi proliferasi, migrasi, adesi sel, differensiasi, angiogenesis dan apoptosis sel kanker (Prenzel *et al.*, 2001). Overekspresi EGFR sering diasosiasikan dengan perkembangan stadium kanker dan metastasis dari sejumlah kanker yaitu NSCLC, kanker payudara, kanker serviks, kepala dan leher, kanker esophagus serta kanker kolorektal (Hirata *et al.*, 2005). Selama decade terakhir, family EGFR banyak menjadi target dalam perkembangan obat antikanker dalam bentuk senyawa berupa molekul kecil dan antibody monoklonal (Baselga *et al.*, 2002).

Gefitinib (Iressa, ZD1839) merupakan obat yang dikonsumsi secara oral dan memiliki aktivitas dalam menghambat EGFR tyrosine kinase sehingga dapat memblok transduksi sinyal dalam perkembangan kanker (Albanell *et al.*, 2002). Studi klinis membuktikan bahwa gefitinib dapat digunakan sebagai monoterapi pada pases NSCLC di beberapa negara di Australia, Jepang dan USA (Fukuoka *et al.*, 2003). Suatu penelitian terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan NSCLC memiliki mutasi yang spesifik pada gen EGFR yang secara klinis mampu merespon gefitinib (Lynch *et al.*, 2004). Mutasi EGFR dapat meningkatkan sinyal dari faktor pertumbuhan. Penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian gefitinib pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR berkaitan dengan sinyal Akt dan ERK1/2 (Ono *et al.*, 2004). Di sisi lain, *Her2* yang merupakan salah satu famili EGFR memiliki ekspresi yang tinggi (over ekspresi) pada sejumlah kanker. *Her2/erbB2* merupakan protein transmembran tyrosine kinase dengan berat molekul sebesar 185 kDa. Peningkatan level ekspresi *Her2* berimplikasi terhadap peningkatan proliferasi pada beberapa kanker seperti NSCLC (Agus *et al.*, 2000). kanker payudara, kanker ovarium dan kanker perut. Pada famili EGFR, gefitinib mampu menghambat fosforilasi EGFR/*Her-1* pada kadar konsentrasi inhibisi (IC₅₀) sebesar 27-33 nmol/L, *Her2* 3.7 Amol/L (Woodburn, 1999).

Saat ini obat herbal banyak dipercaya untuk mengobati berbagai jenis penyakit termasuk kanker karena sifatnya yang aman dan memiliki kasiat yang tidak kalah dibandingkan dengan obat kimia. Beberapa jenis tanaman yang telah banyak diteliti dan

memiliki aktivitas antikanker antara lain kunyit, jahe, bawang putih, ginseng, jinten hitam, kedelai, anggur, kayu manis, dan beberapa tanaman herbal dari Cina yang disebut *Traditional Chinese Medicine* (TCM). Daun basil (*Ocimum basilicum* L.) merupakan salah satu tanaman herbal yang juga mulai banyak diteliti kandungan dan potensinya sebagai obat antikanker.

Eugenol merupakan salah satu senyawa dari kelompok *phenylpropene* dengan rumus molekul $C_{10}H_{12}O_2$. Eugenol disintesis dari *L-phenylalanine* menjadi *coniferyl alcohol*, *coniferyl acetate* dan kemudian menjadi eugenol melalui proses *eugenol synthase* (EGS) (Louie *et al.*, 2007). Eugenol berwarna kuning bening hingga kuning pucat dan kental seperti minyak. Eugenol merupakan salah satu *essential oil* yang terdapat pada daun basil dengan kandungan 0.896 mg/g (Lee *et al.*, 2004) atau 10% dari total kandungan senyawa pada daun basil (Keitha *et al.*, 2004). Eugenol telah diteliti memiliki aktivitas antikanker di antaranya bersifat pro-apoptotik pada kanker payudara dengan menurunkan regulasi E2F1/survivin (Al-sharif *et al.*, 2013) dan kanker melanoma (Ghosh *et al.*, 2005) dan pada kanker kolon, eugenol memiliki sifat antiproliferatif, pro-apoptosis melalui pembentukan ROS dan aktivasi p53, PARP dan caspase 3 dan menurunkan level MMP yang penting bagi invasi jaringan (Jaganathan *et al.*, 2011). Pada *NSCLC*, eugenol (211 μ M) bersama eucalyptol (2.95 mM), terpinen-4-ol (683 μ M), dan camphor (29.65 μ M) mampu memberikan efek sitotoksitas terhadap *NSCLC cell line* H1299 (Ozkan dan Erdogan, 2012). Meskipun eugenol telah terbukti dapat menurunkan prognosivitas kanker namun mekanisme molekularnya belum banyak diketahui.

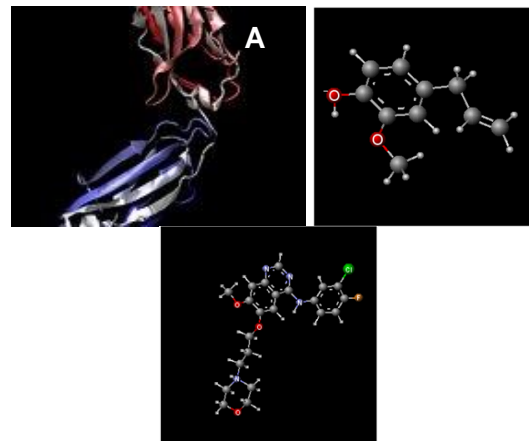
Suatu usaha dalam mengembangkan kandidat obat baru dapat digunakan dengan studi awal berupa studi *in silico* yang nantinya akan dilanjutkan dengan studi pada skala laboratorium. Studi *in silico* ini dilakukan dengan tujuan untuk mempelajari interaksi antara kompleks ligand reseptor eugenol dari ekstrak daun basil dengan reseptor *Her-2* terutama pada *NSCLC* dengan menggunakan kontrol berupa obat gefitinib yang sudah banyak digunakan untuk kasus kanker *NSCLC* dengan overekspresi reseptor *Her-2*. *Her-2* memiliki ekspresi yang tinggi pada *NSCLC* dan merupakan salah satu reseptor yang mampu

mentransduksi sinyal pertumbuhan melalui Akt dan *ERK 1/2*. Suatu obat gefitinib yang merupakan tyrosine kinase inhibitor dan telah terbukti dapat menghambat reseptor *Her-2* digunakan sebagai pembanding untuk mengetahui aktivitas eugenol terhadap reseptor *Her-2*. Namun belakangan, obat gefitinib ini dapat menimbulkan resistensi pada kanker *NSCLC* yang mengalami mutasi pada onkogen *Kras* (Chen *et al.*, 2013). Untuk itu perlu adanya zat aktif alternatif pengganti gefitinib yang mampu berikatan dan mempunyai aktivitas penghambatan pada reseptor *Her-2* sebagai alternatif obat antikanker.

METODE PENELITIAN

Preparasi Ligand dan Reseptor

Ligand utama digunakan yaitu eugenol dengan ligand pembanding (kontrol) yaitu gefitinib. Sedangkan reseptor yang digunakan yaitu *Her2* (PDB ID: 1n8z). Data ini diambil dari RCSB PDB (*Protein Data Bank*). Berikut ini merupakan gambar molekul 3 dimensi dari ketiga protein tersebut:



Gambar 1. Gambar Molekul Tiga Dimensi: A. Reseptor *Her2*, B. Eugenol (1,3,4 Eugenol), C. Gefitinib (Protein Data Bank A) ID. 1n8z; B) ID. 2QW8; C) ID. 4KWQ)

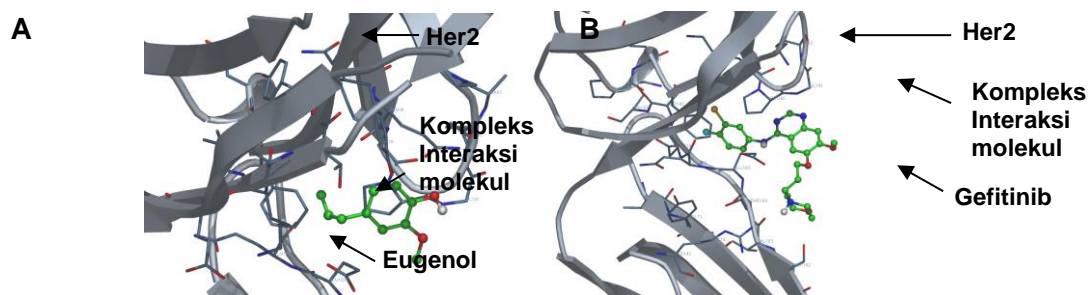
Molekular Docking

Docking merupakan salah satu studi *in silico* untuk mengetahui interaksi antara protein dengan protein dan dalam hal ini adalah ligand dengan reseptor. Proses *docking* yang dilakukan pada studi ini menggunakan *web server* bernama *docking server*. Untuk melakukan *docking* pada *docking server*, langkah pertama yaitu memasukkan (*input*)

data protein pada “my protein” (sebagai reseptor) dan ligand pada “my ligand” menggunakan satu dari dua cara yaitu *upload file PDB* dari protein yang sudah kita miliki atau dengan mengakses RCSB yang sudah terkoneksi dari *docking server*. Setelah proses ini berhasil (*done*) maka proses *docking* dapat dilakukan. Hasil (*output*) dari proses *docking* menggunakan *docking server* adalah interaksi antar kompleks ligand-reseptor, energi ikatan bebas, dan konstanta inhibisi.

HASIL PENELITIAN

Hasil *docking* molekular ligand dan reseptor diwujudkan dengan adanya kompleks interaksi molekular keduanya. Berdasarkan ada tidaknya kompleks interaksi molekular kedua senyawa tersebut dapat dilihat adakah suatu ligand dapat berikatan dengan reseptor target. Berikut merupakan gambar 3D hasil *docking* menggunakan *docking server*.



Gambar 2 Gambar 3D Hasil *Docking*: A. Eugenol-*Her-2*, B. Gefitinib-*Her-2*

Kompleks interaksi molekular yang merepresentasikan kemampuan ligand berikatan dengan reseptor target belum cukup untuk dapat memprediksikan efektivitas ikatan keduanya. Setidaknya ada 3 parameter yang dapat dilihat apakah interaksi keduanya cukup kuat dan memiliki aktivitas penghambatan. Tiga parameter tersebut antara lain yaitu: 1) Interaksi permukaan (*interaction surface*); 2) Besar nilai energi ikatan bebas (*Free energy of binding*); 3) Besar nilai konstanta inhibisi (*Inhibition constant = Ki*). Interaksi permukaan merupakan parameter yang menunjukkan luas area penambatan ligand dengan reseptor. Semakin besar nilai interaksi permukaan, maka semakin kuat ikatan kompleks ligand dan reseptor. Besar energi ikatan bebas merupakan besar energi yang dibutuhkan bagi kompleks molekular untuk berikatan. Hal ini sangat penting

dalam menentukan kestabilan ikatan kompleks ligand reseptor. Semakin kecil energi ikatan bebas maka semakin stabil ikatan kompleks tersebut. Energi ikatan bebas yang kecil (semakin negatif), maka ketika kompleks tersebut terpisah untuk dapat melekat kembali tidak membutuhkan energi yang besar.

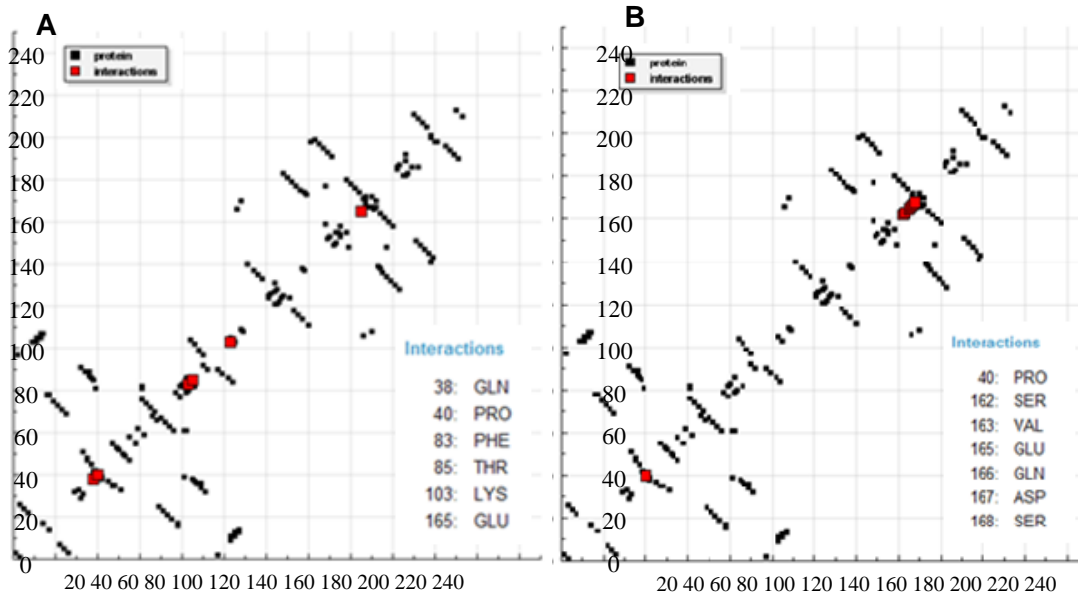
Nilai konstanta inhibisi merupakan nilai yang digunakan sebagai acuan dalam menentukan efektivitas penghambatan ligand terhadap aktivitas reseptor. Nilai konstanta inhibisi dikatakan semakin baik jika nilainya semakin kecil. Semakin kecil nilai K_i menunjukkan bahwa semakin kecil konsentrasi molekular yang dibutuhkan untuk dapat menghambat reseptor target. **Tabel 1** berikut ini merupakan hasil pengukuran energi dari *docking* molekular eugenol, gefitinib, dan *Her-2*:

Tabel 1 Hasil Perbandingan Nilai Interaksi Permukaan Molekul, Jumlah Energi Ikatan Bebas dan Nilai Konstanta Inhibisi (K_i) pada Interaksi Eugenol-*Her-2* dan Gefitinib-*Her-2*

| Kompleks Molekul | <i>Interact. Surface</i> | <i>Est. Free Energy of Binding</i> | <i>Est. Inhibition Constant (Ki)</i> |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1,3,4-Eugenol – <i>Her-2</i> | 411.564 | -4.16 kcal/mol | 895.67 μ M |
| Gefitinib – <i>Her-2</i> | 668.342 | -7.05 kcal/mol | 225.70 μ M |

Di samping mengetahui gambaran kompleks ikatan ligand-reseptor antara eugenol-*Her-2* dan gefitinib-*Her-2*, interaksi permukaan, energi ikatan bebas, serta nilai

konstanta inhibisi, kita juga perlu mengetahui interaksi antar molekul pada kompleks ligand-reseptor yang ditunjukkan pada Hb Plot berikut:



Gambar 3 Hasil Hb Plot yang Menunjukkan Interaksi Molekul Kedua Senyawa: A. Eugenol-*Her-2*, B. Gefitinib-*Her-2*

Interaksi antar molekul pada kompleks ligand reseptor terdiri dari sejumlah ikatan kimia dengan energi ikatan bebas masing-masing yang menunjukkan kestabilan ikatan. Tabel 2 berikut menunjukkan jenis-jenis ikatan kimia pada kompleks ligand reseptor beserta nilai energi ikatan bebas.

Tabel 2. Dekomposisi Energi Interaksi Antara Eugenol dengan Reseptor *Her-2*

| Ikatan Kovalen Polar | Ikatan Hidrofobik | Ikatan Lain |
|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Glisin 38 (-0.9296) | Prolin 40 (-1.2416) | Lysin 103 (-0.4521) |
| | Phenylalanin 83 (-0.3434) | Glutamin 165 (-0.3799) |
| | | Threonine (0.0399) |

Tabel 3. Dekomposisi Energi Interaksi Antara Gefitinib dengan Reseptor *Her-2*

| Ikatan Hidrogen | Ikatan Halogen | Ikatan Kovalen Polar | Ikatan Hidrofobik | Ikatan Lain |
|---------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| Valin 163 (0.3885) | Asam Aspartat 167 (-0.7004) | Serin 162 (-0.2241) | Prolin 40 (0.2494) | Glutamin 165 (-2.0834) |
| | Glisin 166 (-0.5444) | | | Serin 168 (-0.4534) |

PEMBAHASAN

Suatu studi *in silico* dilakukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa dari kandidat obat yang digunakan sebagai ligand dengan reseptor spesifik yang telah terbukti berkontribusi dalam prognosivitas dan

progresivitas kanker. Dalam studi *in silico* ini eugenol merupakan suatu senyawa dari kandidat obat daun basil (*Ocimum basilicum*) yang telah terbukti memiliki aktivitas antikanker seperti efek sitotoksik, antiproliferatif dan pro-apoptosis di beberapa jenis kanker seperti kanker payudara,

melanoma, kanker kolon dan *NSCLC*. Pada *NSCLC*, sinyal AKT aktif oleh adanya suatu komponen dalam rokok yaitu 4-(*methylnitrosamino*)-1-(3pyridyl)-1-butanone (NNK) dan menyebabkan transformasi neoplastik. Her2 merupakan salah satu reseptor yang aktif pada kanker terutama dalam menginduksi proliferasi dan siklus sel pada jalur PI3K dan Akt (Ono *et al.*, 2004). Sehingga dalam hal ini reseptor Her2 berperan sebagai target dari terapi. Beberapa obat kanker banyak dikembangkan dengan menghambat aktivitas reseptor Her2 seperti Traztuzumab (herceptin) dan gefitinib. Herceptin memiliki aktivitas dalam menghambat her2 sedangkan gefitinib memiliki aktivitas tyrosine kinase dan reseptor her2. Herceptin banyak digunakan pada kanker payudara (Devita *et al.*, 2011), sedangkan gefitinib banyak terbukti aktif dan menyebabkan respon sensitive pada reseptor her2 di *NSCLC* (Soh *et al.*, 2007; Hirata *et al.*, 2005).

Berdasarkan hasil *docking* diketahui bahwa eugenol mampu berikatan dengan reseptor *Her-2* dibuktikan dengan adanya interaksi permukaan sebesar 411.564. Adanya interaksi permukaan menunjukkan bahwa eugenol mampu berikatan dengan reseptor *Her-2* dengan luas interaksi sebesar 411.564. Nilai interaksi permukaan ini cukup besar dan hampir menyamai nilai interaksi gefitinib terhadap *Her-2* sebesar 663.342. Dengan hasil *docking* ini kita dapat berasumsi bahwa ikatan eugenol memiliki reseptor target *Her-2* pada *NSCLC* jika nantinya diberikan sebagai terapi.

Hal terpenting dalam kompleks molekuler yaitu kestabilan ikatan antar molekul yang dapat ditandai dengan nilai energi ikatan bebas. Semakin kecil nilai ikatan bebas maka semakin sulit interaksi antar molekul dapat terlepas. Hal ini menunjukkan bahwa kompleks molekuler akan semakin stabil. Nilai energi ikatan bebas kompleks eugenol dan *Her-2* kecil yaitu -4.66 kcal/mol. Nilai energi ikatan bebas ini cukup baik terbukti hampir mendekati nilai energi ikatan bebas kompleks kontrol gefitinib dengan *Her-2* yang besarnya -7.05 kcal/mol.

Berdasarkan hasil *docking* menggunakan *docking server* diketahui posisi interaksi antara ligand dan reseptor. Eugenol dapat membentuk ikatan polar dengan *Her-2* pada asam amino glysine (38) dengan energi sebesar -0.9296. Eugenol dapat membentuk ikatan hidrofobik dengan *Her-2* pada asam amino proline (40)

dan phenilalanin (83) dengan energi sebesar -1.2416 dan -0.3434. Eugenol juga membentuk ikatan lain dengan *Her-2* pada asam amino lysine (85), glutamine (103) dan threonine (165). Adanya ikatan kovalen polar pada kompleks molekuler eugenol dan *Her-2* menunjukkan bahwa kompleks ini memiliki ikatan yang kuat.

Aktivitas kompleks molekuler yang diharapkan dari ikatan ini adalah penghambatan ligand terhadap reseptor yang ditentukan dari nilai konstanta inhibisi (K_i). Nilai konstanta inhibisi menunjukkan efektivitas molekul dalam menghambat reseptor target. Semakin kecil nilai K_i maka semakin efektif molekul dalam menghambat reseptor target. Berdasarkan hasil *docking* diketahui bahwa eugenol memiliki nilai K_i sebesar 895.67 μM . Hasil ini menunjukkan bahwa eugenol memiliki aktivitas penghambatan terhadap *Her-2* meskipun efektivitas gefitinib empat kali lebih baik (225.70 μM).

Berdasarkan hasil studi ini diketahui bahwa eugenol mampu berikatan dengan reseptor *Her-2* dengan stabil dan memiliki efek penghambatan pada reseptor tersebut walaupun ikatannya tidak sebaik gefitinib. Studi *in silico* ini membutuhkan studi lanjutan di laboratorium untuk mengetahui lebih jauh mengenai adanya interaksi antara eugenol dengan *Her-2* serta mengetahui efek biologi yang disebabkan oleh interaksi tersebut terutama untuk menurunkan prognosivitas kanker *NSCLC*. Hal ini sangat penting sebagai studi awal diketahui potensi senyawa eugenol daun basil untuk menurunkan prognosivitas kanker melalui reseptor *Her-2* yang bekerja pada transduksi sinyal pertumbuhan di Akt *pathway*.

SIMPULAN

Secara *in silico*, senyawa eugenol daun basil (*Ocimum basilicum* L.) teruji mampu berikatan kuat dan stabil dengan reseptor *Her-2* serta memiliki kemampuan penghambatan terhadap reseptor tersebut. Hasil studi *in silico* ini menjadi gambaran awal untuk mengetahui kemampuan interaksi eugenol dengan *Her-2* yang merupakan reseptor pada salah satu transduksi sinyal pertumbuhan sel kanker di *NSCLC* yang mengalami overekspresi.

DAFTAR PUSTAKA

- Addario, G. D., Fru, M., Reck, M., Baumann, P., Klepetko, W., Felip, E. 2010. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow up. *Annals of Oncology*. **21**:116-119.
- Agus, D. B., Bunn, P. A. Jr, Franklin, W., Garcia, M., Ozols, R. F. 2000. *HER-2/neu* as a Therapeutic Target in Non-Small Cell Lung Cancer, Prostate Cancer, and Ovarian Cancer. *Semin Oncol*. **27**: 53-63.
- Albanell, J., Rojo, F., Averbuch, S., Fevèreislova, A., JM, Mascaró., LoRusso, R., Rischin, P., Sauleda, D., Gee j., Nicholson, Baselga J. 2002. Pharmacodynamic Studies of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor ZD1839 in Skin from Cancer Patients: Histopathologic and Molecular Consequences of Receptor Inhibition. *J Clin Oncol*. **20**: 110-124.
- Al-Sharif. 2013. Eugenol Triggers Apoptosis in Breast Cancer Cell Through E2F1/Survivin Down Regulation. *BMC Cancer*. **13**: 600.
- Baselga, J. 2002. Why the Epidermal Growth Factor Receptor? The Rationale for Cancer Therapy. *Oncologist*. **7**: 2-8.
- Chen J, Bi H, Hou J, Zhang X, Zhang C, Yue L, Wen X, Liu D, Shi H, Yuan J, Liu J, Liu B. 2013. Atorvastatin Overcomes Gefitinib Resistance in KRAS Mutant Human Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells. *Cell Death and Disease*. **4**: 814.
- Devita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. 2011. *Cancer-Principle and Practice Oncology*. 9th edition. Lippincott-Williams & Wilkins.
- Fukuoka, M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. 2005. Multi-institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. **21**: 2237-46.
- Ghosh, R., Nadiminty, N., Fitzpatrickm J, E,m Alwort, W. L., Slaga, T. J, Kumar, A. P. 2005. Eugenol Causes Melanoma Growth Suppression through Inhibition of E2F1 Transcriptional Activity. *The Journal of Biology Chemistry*. **280** (7): 5812-5819.
- Hirata, A., Hosoi, F., Miyagawa, M., Ueda, S., Naito, S., Fujii, T., Kumano, M., Ono, M. 2005. HER2 Overexpression Increases Sensitivity to Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, through Inhibition of HER2/HER3 Heterodimer. *Cancer Res*. **65**: 4253-4260.
- Jaganathan, S. K., Mazumdar, A., Mondher, D., Mandal, M. 2011. Apoptotic Effect of Eugenol in Human Colon Cancer Cell Lines. *Cell Biol. Int*. **35**: 607-615.
- Keitha, S. M., Vincent, C., Schmit, J. P., Belanger, A. 2000. Essential Oil Composition of *Ocimum basilicum* L, *O. grayissimum* L. and *O. suave* L. in the Republic of Guinea. *Flavour Fragr J*. **15**: 339-341.
- Lee, Seung-Joo., Umamo, K., Shibamoto, T., Lee, Kwang-Geun. 2005. Identification of Volatile Components in Basil (*Ocimum basilicum* L.) and Thyme Leaves (*Thymus vulgaris* L.) and Their Antioxidant Properties. *Food Chemistry*. **91**: 131-137.
- Louie, G. V., Baiga, T. J., Bowman, M. E., Eduka, T. K., Taylor, J. H., Spassova, S. M., Pichersky, E., Noel, J. P. 2007. Structure and Reaction Mechanism of Basil Eugenol Synthase. *PLoS ONE* **2**(10): e993. doi:10.1371/journal.pone.0000993

- Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto, R.A., Brannigan,B.W., Harris,P.L., Haserlat, S.M., Supko, J.G., Haluska, F.G., Louis,D.N., Christiani,D.C, Settleman J., Haber, D.A. 2004. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small Cell-Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* **350**: 2129-2139.
- Ozkan, A. and Erdogan, A. 2012. Membran and DNA Damaging/Protective Effect of Eugenol, Eucalyptol, Terpinen-4-ol, and Camphor at Various Concentrations on Parental dan Drug-Resistant H1299 Cells. *Turkish Journal of Biology.* **37**: 405-413.
- Prenzel, N., Fischer, O. M., Streit, S., Hart, S., Ullrich, A. 2001. The Epidermal Growth Factor Receptor Family as a Central Element for Cellular Signal Transduction and Diversification. *Endocr Relat Cancer.* **8**:11-31.
- Soh, J., Toyooka, S., Ichihara, S. Fujiwara, Y., Hotta, K., Suehisa, H., Kobayasi, N., Acem K., Ace, M., Kiura, K., Date, H. 2007. Impact of HER2 and *EGFR* Gene Status on Gefitinib-treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Cancer.* **121**: 1162-1167
- Woodburn, J. R. 1999. The Epidermal Growth Factor Receptor and Its Inhibition in Cancer Therapy. *Pharmacol Ther.* **82**: 241-550.