

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering menyerang wanita di seluruh dunia serta menjadi penyebab utama kematian karena kanker. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal di jaringan payudara yang dapat bersifat invasif dan menyebar ke organ lain (metastasis). Kanker payudara dapat diklasifikasikan berdasarkan ekspresi reseptor hormon seperti *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2), yang berperan dalam menentukan strategi terapi yang tepat (Hüsemann *et al.*, 2008; Pohlmann *et al.*, 2009).

Berdasarkan laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2022, kanker payudara merupakan jenis kanker dengan jumlah kasus tertinggi secara global, mencapai 2,3 juta kasus baru, dan menyebabkan sekitar 666.000 kematian per tahun. Di Indonesia, data dari Globocan 2022 menunjukkan bahwa kanker payudara menempati peringkat pertama dengan 66.271 kasus baru (16,2% dari total kasus kanker) dan lebih dari 22.000 kematian (Sung *et al.*, 2024). Tingginya angka kejadian dan kematian akibat kanker payudara memperkuat kebutuhan penelitian dan pengembangan terapi yang lebih efektif untuk meningkatkan harapan hidup pasien.

Secara biologis, kanker payudara memiliki beberapa karakteristik utama, di antaranya pertumbuhan yang tidak terkendali dalam bentuk tumor, gangguan diferensiasi sel, serta sifat invasif dan metastasis yang memungkinkan penyebaran

sel kanker ke jaringan lain (Akram *et al.*, 2017). Proliferasi sel merupakan fungsi dari program siklus sel. Sel normal membutuhkan penghambatan proliferasi yang merupakan sinyal anti pertumbuhan untuk mengontrol dan menjaga keteraturan sel serta homeostasis jaringan, sedangkan sel kanker payudara mempunyai kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang sangat tinggi disebabkan karena sel mengekspresikan protein yang abnormal (Rossi *et al.*, 2020). Terekspresinya protein yang abnormal karena terjadinya mutasi gen yang disebabkan oleh mutagen seperti bahan kimia, radikal bebas, infeksi oleh virus, bakteri dan jamur (Banoon *et al.*, 2022). Mekanisme molekuler terjadinya kanker payudara antara lain terkait dengan ekspresi oncoprotein seperti c-myc, HER2 dan Ras (Xu *et al.*, 2010) serta dapat juga disebabkan mutasi BRCA1 (kanker payudara, tipe 1), BRCA2 (kanker payudara, tipe 2) dan gen p53 (Yang *et al.*, 2015).

Model sel kanker payudara yang paling umum dipakai dalam penelitian *in vitro* adalah MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7), yaitu sel yang berasal dari *pleural effusion* seorang pasien wanita Kaukasian berusia 69 tahun (Comşa *et al.*, 2015). Sel kanker payudara MCF-7 memiliki profil reseptor estrogen-positif (ER+), progesteron-positif (PR+), dan HER2-negatif, serta mengekspresikan P-glikoprotein pada level tinggi, yang menurunkan sensitivitasnya terhadap agen kemoterapi seperti doksorubisin (Sharaf *et al.*, 2022). Namun, karena sekitar 25-30% kanker payudara pada pasien menunjukkan *over*-ekspresi HER2 (karakteristik yang sering dikaitkan dengan agresivitas kanker dan resistensi terapi) diperlukan model sel yang mencerminkan fenotip tersebut. Oleh karena itu, para peneliti mengembangkan sel MCF-7/HER2 dengan mentransfeksi gen HER2 ke dalam sel MCF-7, sehingga memperoleh *cell line* yang tetap mempertahankan karakter

ER+/PR+ asli namun mengekspresikan HER2 secara berlebih (Félix dan Barros, 2013; Fiszman dan Jasniz, 2011)

Terapi kanker payudara saat ini melibatkan berbagai modalitas, seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, yang masing-masing memiliki tujuan spesifik dalam pengobatan kanker. Pembedahan bertujuan untuk mengangkat jaringan kanker, radioterapi digunakan untuk menghancurkan sel kanker yang tersisa, sementara kemoterapi ditujukan untuk menargetkan sel kanker yang berkembang. Namun, penggunaan terapi ini sering disertai dengan efek samping yang signifikan, termasuk mual, kelelahan, serta kerusakan pada jaringan sehat (Crane dan Baker, 1999; Wang dan Wu, 2023).

Salah satu terapi obat yang lebih spesifik dalam menangani kanker payudara HER2 positif adalah pemberian trastuzumab, yaitu antibodi monoklonal yang menargetkan reseptor HER2 (Nemeth *et al.*, 2017). Sekitar 25-30% kasus kanker payudara menunjukkan overekspresi HER2, yang dikaitkan dengan agresivitas kanker dan prognosis yang lebih buruk. Trastuzumab bekerja dengan menghambat proliferasi sel kanker yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan, sehingga memperlambat pertumbuhan kanker (Kong *et al.*, 2019). Namun, meskipun trastuzumab telah menunjukkan efektivitas yang tinggi dalam terapi kanker payudara, munculnya resistensi dan toksisitas terhadap jantung terhadap obat ini menjadi tantangan utama dalam kemoterapi (Burguin *et al.*, 2020). Resistensi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk aktivasi jalur pensinyalan alternatif, mutasi pada HER2, serta ekspresi protein yang menghambat apoptosis sel kanker (Vivekanandhan dan Knutson, 2022). Oleh karena itu, diperlukan strategi terapi baru yang lebih efektif, salah satunya dengan pendekatan kombinasi terapi atau ko-

kemoterapi (Palmer dan Sorger, 2017). Kombinasi trastuzumab dengan agen lain, termasuk senyawa alami dari tumbuhan, diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi toksisitas terhadap jaringan sehat.

Dalam beberapa dekade terakhir, penggunaan senyawa alam sebagai terapi kanker telah menjadi tren yang berkembang pesat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa alami dari tumbuhan memiliki potensi sebagai agen antikanker dengan mekanisme kerja yang beragam, seperti menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, serta menghambat angiogenesis dan metastasis (Dewi *et al.*, 2021; Suharty *et al.*, 2018). Selain itu, senyawa alami sering kali memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan agen kemoterapi konvensional, sehingga lebih aman digunakan dalam jangka panjang (Sharwan *et al.*, 2015; Ruan *et al.*, 2017).

Pendekatan kombinasi antara agen kemoterapi dengan senyawa alami menjadi strategi yang banyak dikembangkan untuk mengatasi resistensi obat serta mengurangi efek toksik terhadap jaringan normal. Salah satu konsep yang digunakan adalah ko-kemoterapi, yaitu senyawa alami dikombinasikan dengan obat kemoterapi untuk meningkatkan efektivitas terapi (Jenie *et al.*, 2018; Kusumastuti *et al.*, 2019; Meiyanto *et al.*, 2012). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi serta memperbaiki respons pengobatan, terutama dalam kasus resistensi obat seperti yang terjadi pada terapi trastuzumab untuk kanker payudara HER2 positif. Oleh karena itu, eksplorasi lebih lanjut terhadap senyawa alami yang memiliki aktivitas sitotoksik potensial menjadi sangat penting untuk pengembangan terapi kanker yang lebih efektif dan aman.

Penelitian untuk mendapatkan obat antikanker antara lain dilakukan dengan mencari senyawa-senyawa alam yang berasal dari tumbuhan. *Garcinia cowa* Roxb. (*G. cowa*), atau yang dikenal dengan asam kandis, merupakan tanaman yang banyak ditemukan di wilayah Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Tanaman ini digunakan secara tradisional sebagai bumbu masakan dan obat herbal untuk berbagai penyakit. Bagian tanaman yang sering dimanfaatkan antara lain buah, kulit batang, daun, dan akar, yang diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif dengan potensi farmakologis (Husni *et al.*, 2015; Ifora *et al.*, 2025; Sarwar, 2014; Wahyuni *et al.*, 2015a).

Beberapa penelitian telah mengungkap bahwa *G. cowa* mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti xanthon, flavonoid, terpenoid, dan depsidone, yang memiliki berbagai aktivitas farmakologi, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Lim dan Lim, 2012; Pattamadilok, 2016; Paudel *et al.*, 2023; Sriyatep *et al.*, 2014). Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekstrak dari berbagai bagian tanaman ini memiliki aktivitas sitotoksik terhadap beberapa *cell line* kanker. Misalnya, ekstrak etanol dari kulit buah *G. cowa* juga memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 19,33 $\mu\text{g/mL}$ (Wahyuni *et al.*, 2011), sedangkan ekstrak kulit batangnya menunjukkan aktivitas yang lebih kuat dengan nilai IC_{50} 5,10 $\mu\text{g/mL}$ (Husni *et al.*, 2015)

Penelitian lebih lanjut juga mengungkap bahwa fraksi diklorometana dari kulit buah *G. cowa* dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks HeLa (Wahyuni *et al.*, 2017), penelitian lain juga melakukan skrining terhadap ekstrak metanol dari batang asam kandis untuk menguji aktivitas sitotoksiknya. Hasil

penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap sel kanker paru H-460, dengan nilai IC₅₀ sebesar 11,4 µg/mL (Jabit *et al.*, 2009).

Kajian terhadap kandungan kimia dari tanaman *G. cowa* telah banyak dilaporkan. Penelitian fitokimia telah dilakukan terhadap berbagai bagian tanaman ini, termasuk buah, ranting, dan batang. Dari kajian tersebut, berhasil diidentifikasi sebanyak 78 senyawa kimia yang tergolong dalam berbagai kelompok, seperti depsidone, flavonoid, phloroglucinol, terpene, steroid, xanthon, dan senyawa lain yang tergolong *miscellaneous compounds*. Beberapa dari senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas farmakologis (Trisuwan dan Ritthiwigrom, 2012; Ritthiwigrom *et al.*, 2013).

Nilai potensi farmakologis daun *G. cowa* dari wilayah Sumatera Barat, Indonesia, telah dilaporkan untuk pertama kalinya. Dalam studi tersebut, tiga senyawa berhasil diisolasi, yaitu metil 2,4,6-trihidroksi-3-(3-metilbut-2-enil) benzoat (1), garcinisidone-A (2), dan 3-(1-metoksikarbonil-4,6-dihidroksifenoksi)-6-metoksi-3,5-di(3-metil-2-butenil)-1,4-benzokuinon (3). Elusidasi struktur ketiga senyawa ini dilakukan menggunakan metode spektroskopi. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua senyawa tersebut aktif terhadap *cell line* kanker payudara MCF-7, dan hanya garcinisidone-A (2) yang juga menunjukkan aktivitas terhadap sel kanker paru H-460 (Wahyuni *et al.*, 2015b).

Berdasarkan data yang telah ada, penelitian mengenai kandungan kimia dan aktivitas farmakologis dari daun *G. cowa* masih sangat potensial untuk dikembangkan lebih lanjut, khususnya dalam mengkaji aktivitas sitotoksiknya terhadap sel kanker payudara. Namun, meskipun ekstrak *G. cowa* menunjukkan

potensi yang menjanjikan, penelitian mengenai mekanisme molekuler di balik aktivitas antikankernya, terutama dalam kombinasi dengan trastuzumab terhadap sel kanker payudara HER2 positif, masih belum ada. Salah satu mekanisme yang berperan dalam efektivitas terapi kanker adalah penghambatan siklus sel, tetapi mekanisme ini belum dieksplorasi secara mendalam pada kombinasi ekstrak *G. cowa* dan trastuzumab.

Siklus sel dikendalikan oleh berbagai protein pengatur, termasuk siklin D1 dan siklin E, yang berperan dalam transisi fase G₁ ke S, serta p53, yang berfungsi sebagai pengatur utama siklus sel dan apoptosis (Ding *et al.*, 2020; Qie dan Diehl, 2016). Protein p53 menjaga stabilitas genetik dengan menghentikan siklus sel atau menginduksi perbaikan DNA ketika terjadi kerusakan (Nayak dan Sahu, 2019). Deregulasi p53, siklin D1, dan siklin E sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara dengan ekspresi berlebih dari HER2, sehingga pengaturan ekspresi protein-protein ini menjadi strategi potensial dalam terapi kanker (Nayak *et al.*, 2011; Hahnvajjanawong *et al.*, 2012).

Dalam era perkembangan ilmu pengetahuan, pendekatan komputasi semakin banyak digunakan dalam penelitian kimia dan pengembangan obat. Salah satu metode utama yang digunakan adalah *in silico*, yang memanfaatkan *big data*, basis data biologis seperti *Protein Data Bank* (PDB), serta *Artificial Intelligence* (AI). Metode ini memungkinkan identifikasi dan analisis senyawa bioaktif dengan lebih cepat dan efisien, yang pada akhirnya dapat mempercepat proses penemuan obat baru (Darwati *et al.*, 2021; Hefni *et al.*, 2022; Saha *et al.*, 2023). Teknologi ini telah berkontribusi pada pengembangan berbagai obat penting, seperti Captopril, Dorzolamide, Saquinavir, Rupintrivir, Oseltamivir, dan Nevirapine, yang berhasil

dikembangkan melalui pemodelan komputer (Talele *et al.*, 2010; Sliwoski *et al.*, 2014; An *et al.*, 2009).

Dalam studi *in silico*, teknik utama yang sering digunakan adalah *molecular docking* dan *molecular dynamics*. *Molecular docking* adalah teknik yang dirancang untuk menemukan konformasi yang tepat dari ligan dan reseptornya, yang memungkinkan prediksi interaksi antara molekul kecil dan target biologis (McNutt *et al.*, 2021). Sementara itu, *molecular dynamics* adalah salah satu teknik komputasi yang paling serbaguna, yang digunakan secara luas untuk mempelajari kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor selama waktu tertentu, serta memberikan wawasan lebih dalam tentang dinamika molekuler (Parrinello dan Rahman, 1981).

Dengan pendekatan ini, karakteristik senyawa dapat dianalisis secara komprehensif, mulai dari potensi pengikatan ligan dan stabilitas interaksinya dengan target biologis hingga parameter farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) (Rahim *et al.*, 2023). Kemajuan dalam *machine learning* pun meningkatkan akurasi prediksi sifat fisikokimia dan potensi aktivitas farmakologis, sehingga *in silico* menjadi alat penting dalam penelitian dan pengembangan obat (Kress *et al.*, 2022; Goodswen *et al.*, 2013).

Sebagai contoh aplikasi, studi *in silico* sebelumnya pada *G. cowa* mengungkap potensi agen leishmanisidal yang kuat. Melalui *molecular docking*, interaksi spesifik antara berbagai fitokimia *G. cowa*, termasuk cowanin, cowanol, cowaxanthone, norcowanin, rubraxanthone, dan xanthone dasar, dengan enzim parasit *Leishmania donovani* berhasil diidentifikasi, memperlihatkan kecocokan situs aktif dan energi ikatan yang mendukung aktivitas anti-leishmanial yang substansial (Pyne dan Paul, 2022).

Salah satu senyawa bioaktif yang telah diisolasi dari daun *G. cowa* adalah garcinisidone-A (Gar-A) (Wahyuni *et al.*, 2015b). Penelitian ini memanfaatkan pendekatan *in silico*, terutama *molecular docking* dan *molecular dynamics*, untuk mengungkap mekanisme aksi Gar-A terhadap reseptor HER2, yang berperan penting dalam patogenesis kanker payudara. Analisis ini bertujuan meramalkan afinitas pengikatan Gar-A di situs aktif HER2 serta menilai stabilitas kompleks ligan-reseptor sepanjang simulasi.

Selain itu, skrining komputasi terhadap parameter ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) diharapkan menyaring kandidat dengan sifat farmakokinetik optimal dan potensi efek samping minimal. Integrasi ketiga teknik tersebut akan mempercepat seleksi dan optimasi Gar-A sebagai calon ko-kemoterapi dalam kombinasi dengan trastuzumab untuk terapi kanker payudara HER2-positif.

Berdasarkan temuan-temuan sebelumnya, dibutuhkan eksplorasi lebih lanjut terhadap ekstrak etanol daun *G. cowa* untuk memahami mekanismenya sebagai agen ko-kemoterapi yang dapat meningkatkan efektivitas trastuzumab terhadap kanker payudara HER2 positif. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam tumbuhan ini telah terbukti menunjukkan potensi sitotoksik yang kuat terhadap sel kanker, menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk digunakan dalam terapi kombinasi.

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki lebih dalam efek sitotoksik ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab, dengan fokus pada kemampuannya dalam menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, serta menekan ekspresi protein yang berperan dalam resistensi dan toksisitas jantung dari

trastuzumab. Analisis ini akan difokuskan pada mekanisme kerja ekstrak sebagai agen ko-kemoterapi, termasuk pengaruhnya terhadap siklus sel, serta ekspresi protein regulator seperti siklin D1 dan siklin E, dan induksi apoptosis melalui peningkatan ekspresi protein p53.

Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan ilmiah baru mengenai potensi kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab dalam terapi kanker payudara HER2 positif. Selain itu, penelitian ini juga berkontribusi pada pengembangan agen ko-kemoterapi berbasis senyawa alam yang lebih efektif dan selektif terhadap sel kanker, yang diharapkan dapat memberikan alternatif terapi yang lebih aman dan efisien.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana interaksi molekuler antara senyawa garcinisidone-A dan protein HER2 ditinjau dari skor *docking*, dan apakah kompleks tersebut menunjukkan stabilitas yang memadai berdasarkan analisis *molecular dynamics*?
2. Apakah ekstrak etanol daun *G. cowa* memiliki efek sinergis ketika dikombinasikan dengan trastuzumab, serta bagaimana konsentrasi optimal yang diperlukan untuk mencapai efek tersebut?
3. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab efektif dalam menghambat siklus sel kanker secara *in vitro*?
4. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dengan trastuzumab mampu meningkatkan apoptosis sel kanker secara *in vitro*?

5. Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dengan trastuzumab terhadap ekspresi protein siklin D1, siklin E, serta gen p53 pada kanker payudara HER2 positif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji dan membuktikan potensi efek sinergis aktivitas sitotoksik kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab melalui penelitian eksperimental *in vitro*, serta mengkaji interaksi molekuler senyawa garcinisidone-A dengan protein HER2 melalui pendekatan studi *in silico*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Mengkaji interaksi molekuler antara senyawa garcinisidone-A dan protein HER2 berdasarkan skor *docking*, serta membuktikan stabilitas kompleks tersebut melalui simulasi *molecular dynamics*.
2. Membuktikan adanya efek sinergis antara ekstrak etanol daun *G. cowa* dengan trastuzumab dalam penghambatan pertumbuhan sel kanker, serta menemukan konsentrasi optimal dari kombinasi tersebut.
3. Mengkaji potensi kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab dalam menghambat siklus sel kanker secara *in vitro*.
4. Membuktikan kemampuan kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab dalam memicu apoptosis sel kanker.

5. Mengkaji pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun *G. cowa* dan trastuzumab terhadap ekspresi protein siklin D1, siklin E, serta gen p53 pada kanker payudara HER2 positif.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan konsep ilmiah mengenai potensi ekstrak etanol daun *G. cowa* sebagai agen ko-kemoterapi pada kanker payudara dengan ekspresi HER2 tinggi. Selain itu, penelitian ini juga mengkaji dan membuktikan mekanisme molekuler yang mendasari efek sinergis kombinasi *G. cowa* dan trastuzumab dalam menginduksi apoptosis dan menghambat siklus sel kanker. Studi ini juga diharapkan dapat menunjukkan bahwa senyawa alami dari tumbuhan lokal berpotensi sebagai agen terapi pendamping kanker, serta menyediakan bukti *in silico* mengenai interaksi molekuler antara senyawa garcinisidone-A dan protein HER2, yang berkontribusi pada pengembangan pendekatan terapi berbasis bioinformatika.

1.4.2. Kontribusi bagi Pembuat Kebijakan

Temuan dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan strategis bagi pembuat kebijakan di bidang kesehatan dan obat tradisional untuk mempertimbangkan pemanfaatan senyawa bioaktif dari tanaman lokal, seperti *G. cowa*, dalam program pengembangan fitofarmaka atau terapi komplementer kanker. Data ilmiah yang diperoleh dari penelitian ini juga dapat dijadikan landasan awal dalam perumusan kebijakan riset dan pengembangan obat berbasis kekayaan hayati

Indonesia, khususnya dalam konteks dukungan terapi kanker yang lebih terjangkau dan aman.

1.4.3. Manfaat bagi Praktisi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi praktis dan aplikatif bagi praktisi medis dan farmasi mengenai potensi penggunaan kombinasi *G. cowa* dan trastuzumab sebagai pendekatan terapi ko-kemoterapi. Temuan ini penting dalam rangka mendukung upaya terapi kanker, terutama pada pasien dengan ekspresi HER2 tinggi, serta membuka kemungkinan untuk mengurangi efek samping kemoterapi konvensional melalui pemanfaatan senyawa alami. Bagi peneliti dan produsen obat, informasi ini juga berguna untuk mengarahkan uji lanjutan menuju formulasi kandidat obat berbasis ekstrak alami.

1.5 Novelty

Penelitian ini memiliki kebaruan dalam beberapa aspek berikut:

1. Penelitian pertama yang mengombinasikan ekstrak etanol daun *G. cowa* dengan trastuzumab pada model sel kanker HER2-positif, dengan pendekatan menyeluruh baik secara *in vitro* maupun *in silico*, berbeda dari studi sebelumnya yang hanya menggunakan ekstrak tunggal tanpa terapi target atau menggunakan tipe sel yang berbeda.
2. Penelitian pertama yang mengkaji aktivitas sitotoksik ekstrak etanol daun *G. cowa* sebagai agen ko-kemoterapi trastuzumab pada sel kanker payudara MCF-7/HER2 dengan fokus pada penghambatan siklus sel, induksi apoptosis, dan regulasi ekspresi protein kanker (p53, siklin D1, dan siklin E).

3. Mengembangkan pendekatan pemodelan *in silico* baru untuk mengevaluasi afinitas dan stabilitas interaksi molekuler antara senyawa aktif garcinisidone-A dan reseptor HER2, yang belum pernah dilaporkan sebelumnya dan berpotensi menjadi landasan dalam pengembangan kandidat obat berbasis senyawa alam.

