

Original Research

Studi *In Silico* Potensi Metabolit Sekunder *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. sebagai Inhibitor Protein E6 dan E7 dari Human Papilloma Virus

Dinda Fluor Agustin¹, Mariana Wahjudi^{1*}

¹ Program Studi Bioteknologi, Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

* corresponding author: mariana_wahjudi@staff.ubaya.ac.id

Abstract—Human Papilloma Virus (HPV), especially variants 16 and 18, are the causative agents of cervicals cancer. The E6 and E7 proteins are known to play a role in the cervical cancer regulation. Dayak onion plants have been widely used by local people as traditional medicine, including in treating cancer. Until now, there is no known compound or scientific evidence related to its activity of Dayak onion plants against HPV. The plant contains flavonoids, alkaloids, naphtoquinone and several types of polyphenols. Several flavonoids and naphtoquinones from other plants are known to have the ability to treat cancer, especially cervical cancer. In this study, we performed in silico screening of the secondary metabolites, especially the flavonoid and naphtoquinone groups, of Dayak onions which might be active against E6 and E7 proteins of HPV16 and 18. The result showed that there were six flavonoids' compounds and four naphtoquinone compounds which were predicted as candidates to treat cervical cancer. The *Pa* values of all compounds, including the positive control, the resveratrol, were less than 0.5 which meant that all compounds showed no activity as anticancer. Analysis of physicochemical, pharmacokinetics, and toxicity predictions exhibited that all compounds could be absorbed, distributed, metabolized, and excreted in human body and non-toxic. Among the ten compounds, only 1,4-Naphtoquinone had weaker interaction with E6 and E7 proteins than resveratrol. Epicatecin gallate had the strongest binding affinity with protein E6 HPV16 (-7,7 kkal.mol⁻¹) and E7 HPV18 (-7,1 kkal.mol⁻¹), whilst rutin was the strongest interaction with E6 HPV16 (-7,8 kkal.mol⁻¹) and E7 HPV18 (-6,2 kkal.mol⁻¹). As a conclusion, the epicatecin gallate and rutin compounds of BDayak onion could be used as potent candidat to inactivate the E6 and E7 proteins of HPV 16 and HPV18. The two compounds were also predicted had similarity as medicine and were suitable in bioavailability to be applied as agents for cervical cancer therapy.

Keywords: E6 and E7 oncogene proteins, cervical cancer, flavonoid, naphtoquinone, onion dayak

Abstrak—Human Papiloma Virus (HPV) varian tipe 16 dan 18 merupakan salah satu penyebab kanker serviks. Protein E6 dan E7 dari HPV merupakan protein utama yang berperan dalam regulasi kanker servix. Tanaman Bawang Dayak telah banyak digunakan secara tradisional untuk mengatasi kanker. Hingga saat ini belum diketahui senyawa atau pembuktian ilmiah terkait khasiatnya pada tanaman Bawang Dayak. Bawang Dayak mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, naphtoquinone dan beberapa tipe polifenol. Beberapa senyawa golongan flavonoid dan naphtoquinone dari tumbuhan lain telah dibuktikan berperan dalam mengatasi kanker, terutama kanker servix. Pada penelitian ini dilakukan skrining secara in silico metabolit sekunder, khususnya golongan flavonoid dan naphtoquinone, dari Bawang Dayak yang berpotensi menghambat protein E6 dan E7 dari HPV16 dan HPV18. Hasil analisis menunjukkan bahwa ada enam senyawa golongan flavonoid dan empat senyawa naphtoquinone yang diduga berpotensi sebagai anti kanker serviks. Nilai *Pa* kurang dari 0,5 untuk semua metabolit sekunder dan kontrol positif, resveratrol tidak menunjukkan aktivitas. Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan potensi toksisitas bagi tubuh menunjukkan bahwa semua senyawa teridentifikasi mampu diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme dan diekskresi dari tubuh dan tidak toksik. Interaksi sepuluh metabolit sekunder Bawang Dayak dengan protein E618 dan E716 menunjukkan bahwa hanya 1,4-Naphtoquinone yang berinteraksi lebih lemah dibandingkan resveratrol. Epicatecin gallate berinteraksi paling kuat dengan protein E6 HPV16 (-7,7 kkal.mol⁻¹) dan E7 HPV18 (-7,1 kkal.mol⁻¹). Rutin berinteraksi paling baik dengan E6 HPV16 (-7,8 kkal.mol⁻¹) dan E7 HPV18 (-6,2 kkal.mol⁻¹). Berdasarkan hasil analisa, dapat disimpulkan bahwa senyawa epicatecin gallate dan rutin Bawang Dayak berpotensi sebagai kandidat penghambat protein E6 dan E7 dari HPV 16 dan HPV18. Kedua senyawa juga diduga memiliki kesamaan dengan obat dan secara bioavailibilitasnya cocok jika diterapkan sebagai agen terapi kanker serviks.

Kata kunci: bawang dayak, flavonoid, kanker servix, naphtoquinone, protein onkogen E6 dan E7

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah jenis kanker yang menyerang sel-sel leher rahim, yaitu bagian bawah rahim yang berhubungan dengan vagina. Kanker serviks adalah salah satu jenis kanker yang paling umum pada wanita di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020 diperkirakan terdapat 604.127 kasus baru kanker serviks di seluruh dunia, dan mengakibatkan sekitar 342.087 kematian (Kejadian 9,3%; Kematian 8,8%) [1]. Di Indonesia khususnya, kanker serviks merupakan masalah kesehatan yang signifikan. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita di negara ini. Diperkirakan terdapat kurang lebih 70.000 kasus baru kanker serviks di Indonesia pada tahun 2020. Data terbaru menunjukkan

angka kejadian kanker servix baik pada perempuan maupun laki-laki mencapai 36.633 atau sekitar 9,2% dari total penduduk Indonesia [2].

Berdasarkan data dari *American Cancer Society*, salah satu penyebab kanker serviks adalah *Human Papilloma Virus* (HPV). Terdapat tiga belas tipe HPV yang memiliki risiko tinggi terhadap terjadinya kanker servix yakni HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58, HPV-59, dan HPV-68. Diketahui 70% penyebab kanker servix disebabkan oleh HPV tipe 16 sebesar 55,4% dan HPV tipe 18 sebesar 14,6%. Sedangkan beberapa tipe lain memiliki persentase lebih rendah yakni HPV tipe 45 sebesar 4,8%, dan HPV tipe 33 sebesar 3,9% [3].

Mekanisme pathogenesis HPV pada kanker serviks melibatkan langkah-langkah berikut: penempelan pada sel serviks, integrasi genom dan aktivasi onkogen, perubahan prakanker, dan perkembangan menjadi kanker serviks. Onkoprotein virus utama yang terkait dengan kanker serviks adalah E6 dan E7 (4). Kedua protein ini berukuran relatif kecil berkisar antara 150 dan 100 asam amino. Protein E6 mampu mendegradasi protein penghambat tumor (p53) sehingga protein ini tidak aktif dan mengakibatkan terhambatnya proses apoptosis. Selain itu protein E6 juga menginduksi ekspresi dan aktivasi telomerase sehingga sel tidak mati atau tumbuh abnormal (4–6). Protein E7 adalah protein yang diproduksi oleh tipe HPV risiko tinggi. Protein E7 mengikat dan menonaktifkan protein *retinoblastoma* (pRb), protein penekan tumor. Biasanya, pRb membantu mengatur siklus sel dan mencegah proliferasi sel yang tidak terkendali. Selain itu, onkoprotein tersebut juga mampu mengikat p107 dan p130. Protein E6 dan E7 ini juga berinteraksi dengan *c-myc*, yang mengaktifasi hTERT sehingga mengganggu transformasi seluler, proliferasi sel dan apoptosis menyebabkan sel abadi. Protein E7 mengganggu proses normal diferensiasi sel, yang melibatkan pematangan sel menjadi tipe khusus. E7 berinteraksi dengan berbagai protein seluler lain yang terlibat dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan ekspresi gen. Interaksi ini selanjutnya berkontribusi pada disregulasi proses seluler dan promosi onkogenesis [4–6]. Dapat dikatakan bahwa protein E6 dan E7 bekerja sama untuk mengganggu proses seluler normal dan berkontribusi pada perkembangan kanker serviks. Memahami mekanisme protein virus ini sangat penting untuk mengembangkan terapi bertarget, strategi pencegahan (seperti vaksinasi HPV), dan metode deteksi dini (seperti skrining kanker serviks) untuk memerangi kanker serviks terkait HPV.

Beberapa obat yang telah dikembangkan dalam pengobatan kanker servix di antaranya cisplatin (PLATINOL[®]) [7,8], karboplatin (PARAPLATIN[®]), paclitaxel (TAXOL[®]) dan topotekan (HYCAMTIN[®]) yang secara umum digunakan dalam pengobatan kanker servix stadium lanjut maupun berulang [9]. Ada pula bevacizumab termasuk antibodi monoklonal yang biasa untuk mengobati kanker servix berulang. Obat ini bekerja mengganggu pembuluh darah yang membantu perkembangan sel kanker dengan memblokir VEGF dan memperlambat pertumbuhan tumor [10]. Namun, pada kenyataannya obat tersebut belum dapat membedakan sel sehat dari sel kanker secara efektif dan mempengaruhi beberapa jenis sel normal yang aktif membelah. Hal tersebut dapat mengakibatkan, risiko yang lebih lanjut berupa anemia, perdarahan, dan infeksi [11]. Ada pula REBACIN[®] yang mampu menghambat pertumbuhan sel HeLa maupun Ca Ski pada HPV melalui inhibisi ekspresi E6 dan E7, namun berkaitan dengan mekanisme dan keterhubungan dengan mekanisme lain masih memerlukan identifikasi lanjutan [12].

Beberapa tanaman telah digunakan pada pengobatan kanker terutama kanker servix yang memiliki efek sitotoksik, antiproliferasi maupun antikanker. Beberapa menarget sel HeLa ataupun protein p53. *Allium wallichii* mengandung senyawa steroids, terpenoids, flavonoids, reducing sugars dan glycosides [13]; *Paeonia suffruticosa* mengandung senyawa polysaccharides (HBSS, CHSS, DASS, and CASS) [14–16]; *Ziziphus mauritiana* mengandung senyawa α -linolenic acid, Methyl stearate [17–20]; *Withania somnifera* mengandung senyawa withaferin A, D, adriamycin and 5-fluorouracil [21–23]; *Zingiber officinale* mengandung senyawa gingerol [24]; *Vaccinium macrocarpon* mengandung senyawa hydroxycinnamoyl ursolic acid (25); *C. roseus* mengandung senyawa vinblastine, vincristine [26,27]; *Viscum*

album mengandung senyawa viscum, gallic acid [28]; *Allium sativum* mengandung senyawa allylmercaptocysteine, allicin [29]; *Camellia sinensis* mengandung senyawa epigallocatechin gallate (7,30–32); *Medicago scutellata* mengandung senyawa medicago scutellata trypsin inhibitor [33]; *Vitex agnus-castu* mengandung senyawa Vitex or luteolin [34–36]; *Bryophyllum pinnatum* mengandung senyawa bryophyllin A [37]; *Sylibum marianum* mengandung senyawa silibinin [38,39]. Senyawa yang terkandung pada berbagai tanaman tersebut umumnya termasuk golongan flavonoid dan alkaloid.

Tanaman Bawang Dayak adalah tanaman khas daerah Kalimantan Tengah yang sering digunakan oleh masyarakat lokal untuk mengobati kanker [40,41]. Penduduk biasanya menggunakannya sebagai bahan olahan jamu-jamuan. Selain itu tanaman ini umumnya oleh masyarakat Kalimantan digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati beberapa penyakit lain di antaranya luka dan bisul, darah tinggi, kolesterol tinggi, diabetes, dan stroke [42]. Nama ilmiah sinonim Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) adalah *Eleutherine bulbosa* dan *Eleutherine americana*. Tanaman ini memiliki kandungan senyawa golongan flavonoid, naphthoquinone, alkaloid, terpen yang diduga berkaitan dengan aktivitas antioksidan dan anti kanker [43]. Beberapa senyawa metabolit sekunder yang telah dipetakan terkandung dalam bawang antara lain adalah isoliquiritigenin, rutin, quercetin, kaempferol, myricetin, epicatechin gallate [44,45], naphthoquinone dan turunannya 1,4-naphthoquinone [46], eleanacin, eleutherin, eleutherinone, isoeleutherin, erythrolaccin [44,47].

Mengacu dari informasi tersebut maka perlu dilakukan studi lebih dalam terkait potensi metabolit sekunder pada tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) sebagai kandidat obat untuk terapi kanker serviks. Hasil analisis *in silico* ini, diharapkan menjadi petunjuk untuk penelitian secara *in vitro* dan *in vivo*, serta sintesis bioaktif nantinya. Tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan screening senyawa metabolit sekunder pada tanaman Bawang Dayak yang berpotensi sebagai inhibitor protein E6 dan E7 pada HPV 16 dan HPV 18, dengan menilai karakteristik tiap senyawa yang meliputi aktivitas biologis, sifat farmakokinetik, fisikokimia dan toksisitas senyawa serta interaksi antara senyawa dengan protein target.

METODE

Material

Digunakan *hardware* berupa laptop dengan spesifikasi Intel® Core™ i3- 7020U CPU @ 2.30GHz dan 4.00 GB RAM, dengan *software Windows 10 Home Single Language 64-bit operating system*. Beberapa *software* digunakan untuk analisis, yaitu program PyRx 0.8 [48], Chimera 1.14 [49], PyMOL [50], *Discovery Studio 2021 Client Visualizer* [51,52]. *Database* protein diperoleh dari *webserver* NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan *database* metabolit sekunder berupa *channonical* SMILES diperoleh melalui *webserver pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Pencarian Senyawa Bioaktif dari Tanaman untuk Antikanker

Pencarian *database* dilakukan melalui *browser* dengan kata kunci “senyawa anti kanker pada tanaman” pada jurnal maupun penelitian dan sejumlah keterangan yang beredar di masyarakat Indonesia tentang tanaman yang telah terbukti berpotensi dalam penyembuhan kanker, khususnya kanker serviks. Penentuan kriteria diawali dengan memetakan golongan senyawa dari berbagai tanaman yang memiliki efek terapeutik terhadap kanker serviks. Kemudian golongan senyawa terpilih digunakan sebagai patokan untuk analisa potensi dari golongan senyawa yang ada di Bawang Dayak dan dianalisis lebih jauh interaksinya dengan protein target. Kandungan metabolit sekunder dari Bawang Dayak ditelusur dari berbagai literatur. Pemetaan potensi senyawa Bawang Dayak sebagai kandidat antikanker juga didasarkan pada beberapa parameter seperti aktivitas biologis, karakteristik fisikokimia dan farmakokinetiknya sebagai kandidat agen terapi kanker serviks.

Prediksi Aktivitas Biologis Senyawa Metabolit Sekunder

Webserver PASS (Prediction of Activity Specivity for Substances) *way2drug* (<http://www.way2drug.com/PASSOnline/predict.php>) digunakan untuk prediksi aktivitas biologis senyawa metabolit sekunder tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.). Hasil analisis dari *webserver* ini menampilkan seluruh kemungkinan aktivitas senyawa pada mekanisme yang berkaitan dengan protein tertentu pada tubuh. Pada *webserver* ini ditampilkan nilai *Pi* (probabilitas aktivitas untuk inaktif) dan *Pa* (probabilitas senyawa untuk aktif). Penentuan kriteria suatu senyawa memiliki aktivitas seperti obat dibagi menjadi tiga yaitu: jika $Pa > 0,7$ maka senyawa target mempunyai bentuk dan aktivitas analog dengan senyawa obat. Nilai $0,5 < Pa < 0,7$ berarti senyawa target memiliki bentuk yang berbeda dan kemungkinan kecil menunjukkan aktivitas seperti senyawa obat terkait aktivitas yang terprediksi. Apabila $Pa < 0,5$ maka senyawa target tidak mungkin menunjukkan aktivitas seperti senyawa obat terkait aktivitas yang terprediksi.

Analisis Sifat Farmakokinetik dan Fisikokimia dan Prediksi Potensi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Bawang Dayak

Beberapa parameter yang dinilai dari suatu metabolit sekunder sebagai kandidat obat potensial di antaranya adalah analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan potensi toksisitas senyawa bagi tubuh. Digunakan *webserver* pkCMS (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcs/prediction>) untuk mengidentifikasi kemampuan senyawa untuk diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme dan diekskresi dari tubuh.

Prediksi dan Visualisasi Interaksi Senyawa Metabolit Sekunder Bawang Dayak dengan Protein E6 dan E7

Pencarian *database* senyawa metabolit sekunder tanaman diperoleh melalui *webserver* pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mendapatkan *channonical* SMILES senyawa metabolit sekunder potensial yang terpilih. Selanjutnya pemodelan struktur 3D dilakukan menggunakan *software Chimera* dengan menyesuaikan struktur pada format PDB.[49]

Database urutan asam amino protein onkogen E6 dan E7 diperoleh dari *webserver* NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Nomer akses dan urutan asam amino protein E6 dan E7 terdapat pada **Tabel 1**. Pemodelan konformasi struktur 3D protein E6 dan E7 dilakukan menggunakan *webserver* SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>). Persiapan protein dilakukan dengan menghilangkan residu non-standar dan molekul air melalui *software* PyMOL dan diunduh dalam format PDB file sebelum dilakukan *docking* dengan senyawa metabolit sekunder terpilih (ligan).[50]

Prediksi interaksi antara senyawa bioaktif target dengan protein E6 dan E7 HPV tipe 16 dan 18 menggunakan *software* PyRx.(48) Keterikatan senyawa dari Bawang Dayak (ligan) dengan protein dianalisis berdasarkan nilai *binding affinity* dan RMSD (*Root-Mean-Square Deviation*). Terdapat dua tipe nilai RMSD yang ditampilkan yakni RMSD *Lower Bond* (LB) dan RMSD *Upper Bond* (UB). Semakin mendekati 0 nilai RMSD maka semakin baik, dengan perbandingan nilai konformasi adalah dengan dirinya sendiri. Interaksi secara *molecular docking* dinilai valid ketika nilai RMSD di bawah 3Å dan optimal apabila di bawah 2Å. [53] Oleh karena itu tidak semua pose interaksi ligan-reseptor tersebut dapat dikatakan valid. Hasil analisis *molecular docking* divisualisasi dengan *software* BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* untuk meninjau ikatan antar asam amino pada reseptor protein dan ligan. Standar penilaian interaksi antara ligan dan reseptor target mengacu pada nilai RMSD terendah (<3 Å) dan nilai *binding affinity negative*. Nilai *binding affinity* menunjukkan keterikatan antara ligan dengan reseptor dalam satuan kkal/mol. Semakin kecil nilai binding affinity, semakin besar affinitas antara ligan dengan reseptor.[51,52]

HASIL

Dari berbagai penelitian diketahui bahwa tanaman Bawang Dayak mengandung beberapa senyawa flavonoid dan naphthoquinone yang diduga terkait untuk terapi kanker serviks. Ada sepuluh senyawa potensial yang termasuk golongan flavonoid dan naphthoquinone dari tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) yaitu isoliquiritigenin, rutin, quercetin, kaemferol, myricetin, epichatecin gallate,[44,45] naphthoquinone dan turunannya 1,4-naphthoquinone;[46] elecanacin; eleutherin; erythrolaccin (lihat lampiran **Tabel 1**). Sebagai kontrol positif digunakan resveratrol.

Berdasarkan hasil analisis aktivitas biologis kesepuluh senyawa melalui *webserver* PASS way2drug, semua senyawa memiliki aktivitas terkait regulasi kanker terutama proses inhibisi (lihat lampiran **Tabel 2**). Aktivitas biologis senyawa 1,4-naphthoquinone antara lain adalah *antineoplastic (cervical cancer)*, inhibitor helikase E1 (*Human papillomavirus*), protein replikasi E1 (HPV) antagonist, dan *cancer associated disorders treatment*. Selain melihat prediksi aktivitas pada analisis aktivitas biologis, diperoleh pula nilai *Probability "to be active"* (*Pa*) dan *Probability "to be inactive"* (*Pi*). Dari kesepuluh senyawa yang aktivitasnya terkait kanker serviks memiliki nilai *Pa* yang cenderung kurang dari 0,5 yang artinya tidak mungkin menunjukkan aktivitas seperti senyawa obat terkait aktivitas yang terprediksi.

Pada perancangan kandidat obat senyawa metabolit sekunder dipetakan sifat farmakokinetik, fisikokimia, dan potensi toksisitasnya dibandingkan dengan resveratrol (kontrol positif) dengan menggunakan web server pkCMS. Bioavailabilitas senyawa dinilai melalui lima aspek di antaranya kemampuan senyawa diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme, dan diekskresikan dari tubuh serta potensi toksisitasnya untuk menilai tingkat keamanannya jika diterapkan sebagai obat.

Ditinjau dari kemampuannya diabsorpsi oleh tubuh, beberapa bagian yang dinilai meliputi potensi sebagai obat oral dalam hal ini kelarutannya dalam air, penyerapan pada usus besar melalui model *in vitro* mukosa usus besar (Caco-2) dianggap tinggi permeabilitasnya jika $Papp > 8 \times 10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$, maupun penyerapan usus halus dan potensi pengembangan obat topikal melalui penyerapan oleh kulit. Berdasarkan kelarutannya oleh air (LogS) kelarutan molekul diukur dalam mol.L^{-1} . Senyawa dengan nilai kelarutan ≥ 0 berarti sangat larut, bila kisaran antara 0 hingga -2 termasuk larut, yang berada dalam kisaran -2 hingga -4 sedikit larut dan tidak larut jika ≤ -4 .

Ditinjau dari nilai kelarutannya dalam air senyawa epicatechin gallate ($-2,911 \log \text{ mol.L}^{-1}$), isoliquiritigenin ($-3,06 \log \text{ mol.L}^{-1}$), Quercetin ($-2,925 \log \text{ mol.L}^{-1}$), Kaemferol ($-3,04 \log \text{ mol.L}^{-1}$), Myricetin ($-2,915 \log \text{ mol.L}^{-1}$), Rutin ($-2,892 \log \text{ mol.L}^{-1}$), Elecanacin ($-3,143 \log \text{ mol.L}^{-1}$), Eleutherin ($-3,592 \log \text{ mol.L}^{-1}$) dan Erythrolaccin ($-3,112 \log \text{ mol.L}^{-1}$) serta kontrol positif ($-3,178 \log \text{ mol.L}^{-1}$) termasuk senyawa yang sedikit larut; sedangkan 1,4-Naphthoquinone ($-1,884 \log \text{ mol.L}^{-1}$) termasuk senyawa yang larut air (lihat lampiran **Tabel 3**).

Obat dapat diterapkan secara oral dengan mengacu nilai Caco2 (cancer coli 2) permeability $>0,9 \log Papp$ dalam $10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$. Selain itu nilai *intestinal absorption* yang lebih dari 30% menunjukkan senyawa epicatechin gallate; isoliquiritigenin; quercetin; kaemferol; myricetin; 1,4-naphthoquinone; elecanacin; eleutherin dan erythrolaccin maupun kontrol positif dapat terserap dengan baik pada saluran pencernaan. Hal tersebut tidak berlaku pada senyawa rutin yang memiliki persentase *intestinal absorption* di bawah 30% yakni sebesar 23,45%, sehingga dinilai senyawa tidak dapat cukup terserap pada saluran pencernaan. Jika meninjau potensi ketiga senyawa sebagai obat topikal, permeabilitas senyawa terhadap kulit relatif rendah jika memiliki $\log Kp > -2,5$.

Mengacu pada standar tersebut epicatechin gallate, isoliquiritigenin, quercetin, kaemferol, myricetin, rutin, elecanacin, eleutherin dan erythrolaccin maupun kontrol positif dinilai dapat diterapkan secara topikal karena nilai *skin permeability* senyawa masih di atas standar. Hal tersebut berbeda pada senyawa 1,4-naphthoquinone yang cenderung tidak cukup baik jika diterapkan secara topikal disebabkan oleh rendahnya permeabilitas senyawa terhadap kulit dengan nilai *skin permeability* ($\log Kp$) sebesar $-2,469$.

Ditinjau dari kemampuan distribusinya pada tubuh, senyawa akan terkonsentrasi lebih besar pada jaringan dibanding dalam plasma darah ketika nilai *volume distribution* (VDss) lebih dari 2,81 L.kg⁻¹ (log VDss > 0,45) dan akan terkonsentrasi lebih besar pada plasma darah dibanding dalam jaringan ketika nilai *volume distribution* (VDss) kurang dari 0,71 L.kg⁻¹ (log VDss < -0,15). Berdasarkan parameter tersebut senyawa epicatechin gallate, isoliquiritigenin, quercetin, kaemferol, myricetin, rutin dan erythrolaccin lebih terkonsentrasi di jaringan dibanding pada plasma darah. Berdasarkan aplikasinya sebagai obat maka ketujuh senyawa di atas lebih cocok diterapkan sebagai obat topical sedangkan tiga lainnya dan kontrol lebih tepat diterapkan sebagai obat oral. Senyawa lainnya dan kontrol positif lebih terkonsentrasi di plasma darah dibanding pada jaringan. Pada parameter adanya senyawa pada fraksi tidak terikat (*fraction unbound*), presentase senyawa yang tidak berikatan dengan protein plasma yakni epicatechin gallate 15,8%, isoliquiritigenin 17%, quercetin 20,6%, kaemferol 17,8%, myricetin 23,8%, rutin 18,7%, 1,4-naphthoquinone 42,9%, elecanacin 24,4%, eleutherin 23,9% dan erythrolaccin 22,7% dan kontrol positif 16,6% (lihat lampiran **Tabel 4.**). Semakin banyak yang terikat semakin kurang efisien membran sel dapat melintasi maupun berdifusi.

Kesepuluh senyawa target juga ditinjau permeabilitasnya melalui *blood brain barrier* (BBB), dimana dikatakan mudah melalui BBB ketika nilai logBB > 0,3 dan sulit terdistribusi di otak ketika logBB < -1. Senyawa 1,4-naphthoquinone (0,437), Elecanacin (0,623), eleutherin (0,638) termasuk senyawa yang mudah menembus BBB, sedangkan epicatechin gallate (-1,847), quercetin (-1,098), myricetin (-1,493) dan rutin (-1,899) termasuk senyawa yang sulit menembus BBB. Selain itu senyawa 1,4-naphthoquinone dan kontrol positif dinilai dapat terpenetrasi pada Central Nervous System (CNS) dengan nilai logPS > -2, sedangkan epicatechin gallate, quercetin, myricetin, rutin dan erythrolaccin cenderung tidak terpenetrasi pada CNS karena nilai logPS < -3.

Selain itu, juga diamati hasil analisis kemampuan senyawa untuk dimetabolisme didasarkan pada beberapa kriteria meliputi potensi senyawa termasuk substrat bagi CYP2D6 dan CYP3A4 atau termasuk inhibitor bagi CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 dan CYP3A4. Hasil prediksi menunjukkan epicatechin gallate; isoliquiritigenin; quercetin; kaemferol; myricetin; rutin; 1,4-naphthoquinone dan erythrolaccin tidak termasuk substrat dari CYP2D6 maupun CYP3A4. Sedangkan elecanacin, eleutherin dan kontrol positif masih termasuk substrat bagi CYP3A4 yang merupakan sitokrom yang dapat memetabolisme hampir ~50% obat.⁴⁶

Dari kesepuluh senyawa dan kontrol positif epicatechin gallate, rutin dan erythrolaccin bukan merupakan inhibitor untuk CYP1A2, tetapi ketujuh senyawa lain termasuk kontrol positif termasuk sebagai inhibitor bagi CYP1A2. Senyawa isoliquiritigenin dan kontrol positif juga termasuk sebagai inhibitor CYP2C19 sedangkan kesembilan senyawa lain bukan merupakan inhibitor bagi CYP2C19. Kesepuluh senyawa beserta kontrol positif tidak termasuk sebagai inhibitor bagi CYP2C9, CYP2D6 dan CYP3A4. Pada proses metabolisme obat, bioavailabilitas senyawa akan berkurang ketika berperan sebagai substrat akibat metabolisme senyawa yang relatif lebih polar agar lebih mudah diekskresi. Di lain sisi, suatu senyawa akan meningkatkan bioavailabilitas senyawa lain dan menyebabkan efek toksisitas jika suatu senyawa berperan sebagai inhibitor yang menghambat kerja sitokrom P450. Hal ini penting untuk diketahui karena dengan adanya obat yang bersifat sebagai inhibitor CYP, maka kadar toksisitasnya dalam tubuh akan meningkat karena jumlah yang terbebas dalam tubuh lebih banyak.

Berdasarkan kemudahannya untuk diekskresi penilaian *total clearance* (laju pembersihan obat dalam tubuh yang merupakan kombinasi antara *hepatic clearance* dan pembersihan billiary dengan *renal clearance*) yang berhubungan dengan bioavailabilitas dan penting untuk menentukan tingkatan dosis agar mencapai stabilitas konsentrasi. Nilai *total clearance* masing-masing senyawa di antaranya epicatechin gallate -0,169 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, isoliquiritigenin 0,087 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, quercetin 0,407 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, kaemferol 0,477 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, myricetin 0,422 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, rutin -0,369 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, 1,4-naphthoquinone 0,126 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, elecanacin 0,055 log ml.min⁻¹.kg⁻¹, eleutherin 0,319

log ml.min⁻¹.kg⁻¹, erythrolaccin 0,288 log ml.min⁻¹.kg⁻¹ dan kontrol positif 0,076 log ml.min⁻¹.kg⁻¹ (lihat lampiran **Tabel 5**). Artinya semakin besar nilai *total clearance*, maka semakin mudah diekskresi sehingga meminimalisir adanya akumulasi dalam tubuh. Selain itu, kesepuluh senyawa maupun kontrol positif tidak termasuk *renal organic cation transporter substrate 2* (*Renal OCT2 substrate*), yaitu senyawa yang merupakan substrat OCT2 dan umumnya akan mengalami *reuptake*.

Uji toksisitas senyawa Naph dan juga dinilai berdasarkan beberapa aspek seperti tes AMES toxicity yang berkaitan dengan mutagenisitas senyawa, dimana jika positif maka termasuk senyawa mutagenik. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan kesepuluh senyawa bukan termasuk senyawa mutagenik, sedangkan kontrol positif termasuk senyawa mutagenik. Standar maksimal dosis yang dapat ditoleransi oleh tubuh berdasarkan keterangan di *web server* pkCMS dikatakan rendah jika kurang dari 0,477 log (mg.kg⁻¹.day⁻¹) dan dikatakan tinggi jika lebih dari 0,477 log (mg.kg⁻¹.day⁻¹).

Dari kesepuluh senyawa terpilih senyawa quercetin; kaemferol; myricetin; 1,4-naphthoquinone; elecanacin; eleutherin dan erythrolaccin memiliki nilai dosis maksimum yang bisa ditoleransi di atas 0,477 log (mg.kg⁻¹.day⁻¹). Hal ini menunjukkan bahwa tujuh senyawa tersebut dapat ditoleransi dengan dosis maksimal yang tinggi. Namun, berbeda dengan senyawa epicatechin gallate, isoliquiritigenin, rutin, dan kontrol positif memiliki maksimal toleransi dosis yang rendah, kurang dari 0,477 log (mg.kg⁻¹.day⁻¹) (lihat lampiran **Tabel 6**).

Maksimal dosis yang dapat ditoleransi menunjukkan batas maksimum yang aman dikonsumsi, digunakan untuk menentukan dosis awal yang diberikan pada uji klinis fase I dalam menentukan dosis efektif dan dosis letal obat. Senyawa isoliquiritigenin; quercetin; kaemferol; myricetin; 1,4-naphthoquinone; elecanacin; eleutherin dan erythrolaccin maupun kontrol positif tidak termasuk sebagai inhibitor bagi *potassium channel* yang ditunjukkan dari uji hERG I dan II.

Di sisi lain, epicatechin gallate dan rutin termasuk inhibitor hERG II. Toksisitas senyawa terpilih (ligan) pada hasil prediksi dengan webserver pkCMS ditunjukkan dari nilai LD50 dan hepatotoksitas. Dosis toksik senyawa ditentukan berdasarkan enam kriteria sediaan uji yaitu: termasuk super toksik ≤5 mg.kg⁻¹, sangat toksik 5-50 mg, toksik >50-500 mg, toksik sedang >500-2000 mg, toksik ringan >2000-5000 mg dan tidak toksik > 5000 mg.⁵ Prediksi LD50 kesepuluh senyawa termasuk toksik sedang dan kontrol positif.

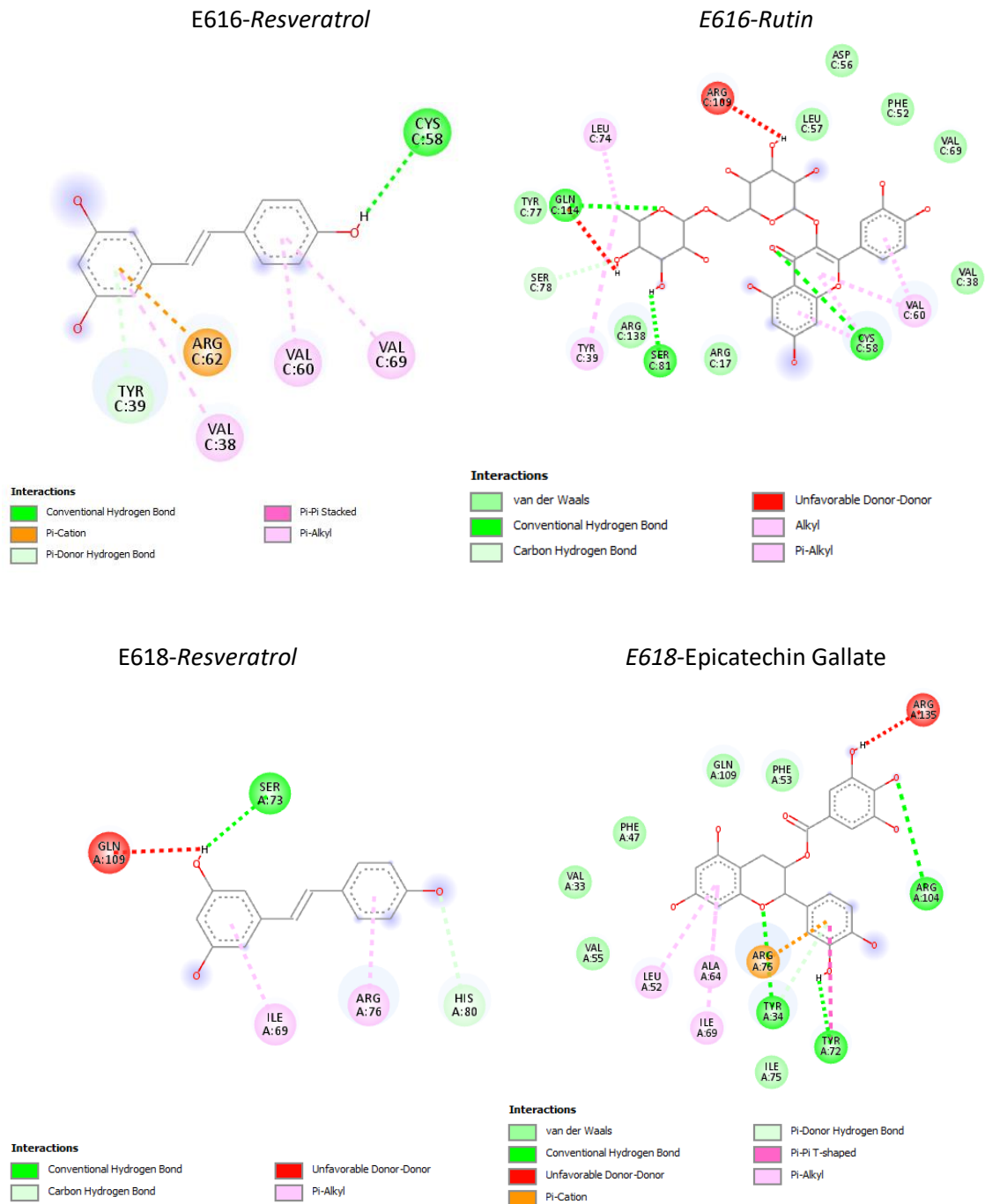
Selain itu perkiraan nilai *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) yang merupakan dosis terendah saat efek negatif ataupun sifat toksik teramati. Nilai LOAEL kesepuluh senyawa lebih tinggi dibandingkan nilai LOAEL kontrol positif 1,533 log mg.kg bw⁻¹.day⁻¹ (**Tabel 6**). Kesepuluh senyawa maupun kontrol positif juga tidak toksik bagi hati ketika dilihat dari uji hepatotoksitasnya. Berdasarkan aspek sensitifitasnya pada kulit dari kesepuluh senyawa dan kontrol positif hanya 1,4-naphthoquinone termasuk senyawa yang sensitif terhadap kulit. Oleh karena itu, maka 1,4-naphthoquinone tidak cocok jika diterapkan sebagai produk yang diaplikasikan bagi kulit.

Prediksi Interaksi dan Visualisasi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman dengan Protein Reseptor

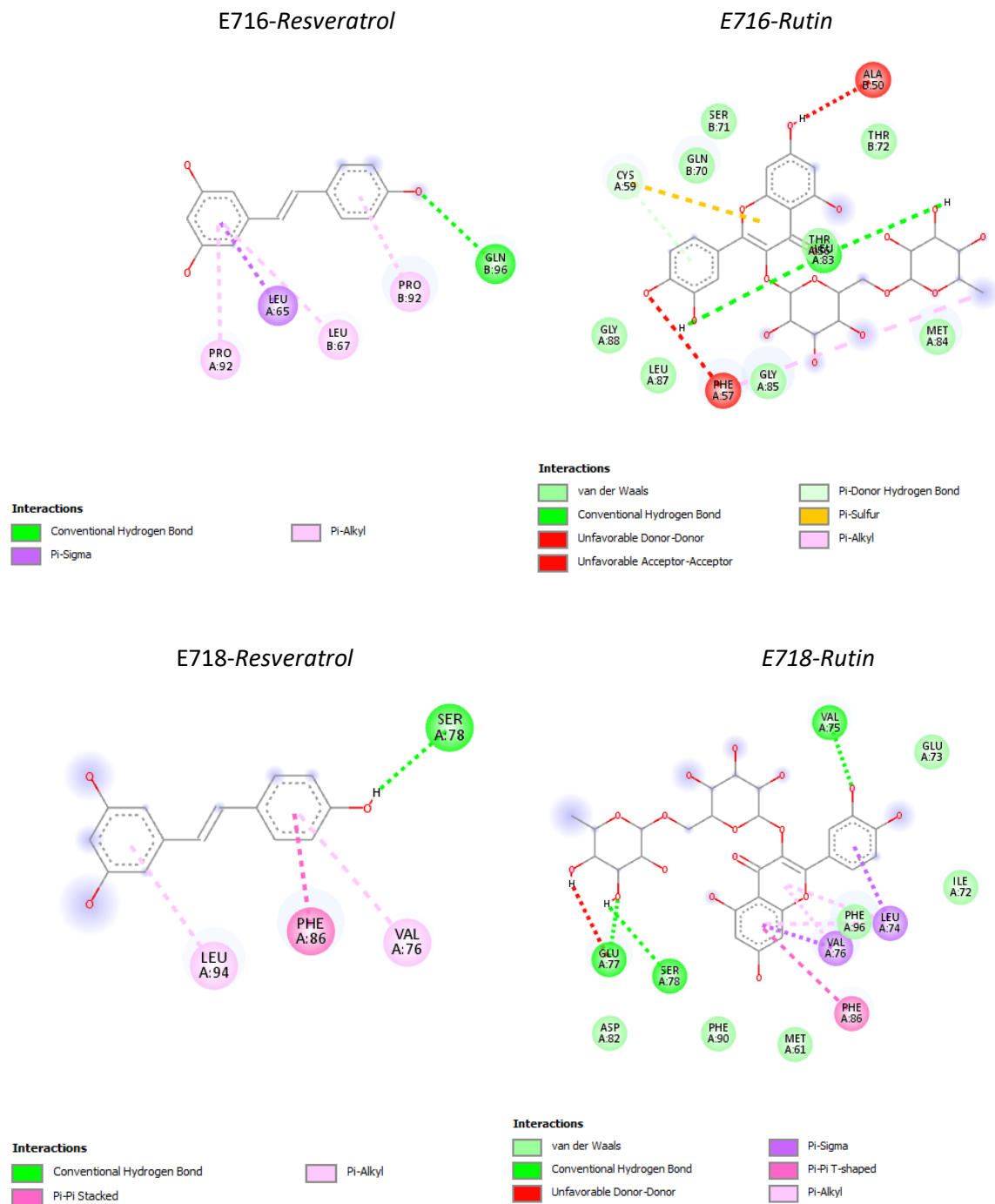
Prediksi interaksi antara protein onkogen E6 dan E7 sebagai reseptor HPV tipe 16 dan 18 dengan senyawa Naph sebagai ligan dilakukan secara *molecular docking* dan interaksinya dibandingkan terhadap Resv sebagai kontrol positif. Validitas hasil analisis interaksi antara protein E616, E618, E716 dan E718 dengan metabolit sekunder target (ligan) terdapat pada **Tabel 7** (lihat lampiran). Kekuatan interaksi ditentukan dari lebih rendahnya *binding affinity* dari ligan dibandingkan senyawa kontrol. Berdasarkan hasil *docking* antara reseptor dan ligan semua metabolit sekunder yang dianalisis memiliki afinitas terhadap protein E6 dan E7 dari HPV 16 dan 18. Bila dibandingkan dengan kontrol positif (Resveratrol) maka ikatan sepuluh kandidat ini lebih rendah dibandingkan senyawa kontrol. Senyawa dengan *binding affinity* terendah terhadap keempat tipe protein E6 dan E7 adalah rutin dengan E616 (-7,8 kkal.mol⁻¹)

dan E718 (-6,2 kkal.mol⁻¹) serta epicatechin gallate dengan E618 (-7,7 kkal.mol⁻¹) dan E716 (-7,1 kkal.mol⁻¹).

Visualisasi interaksi antara keempat senyawa ligan ini, yaitu rutin dan epicatechin gallate dengan protein E6 dapat dilihat pada Gambar 1, sedangkan interaksi dengan protein E7 dapat dilihat pada Gambar 2. Dari keseluruhan interaksi ini, *binding affinity* yang paling rendah adalah dengan protein E7 tipe 18. Ditinjau dari hasil prediksi visualisasi, ketiga senyawa maupun kontrol positif dapat membentuk ikatan dengan asam amino yang terdapat pada reseptor protein E6 maupun E7.



Gambar 1. Visualisasi interaksi antara protein reseptor E6 tipe 16 dan 18 dengan ligan, rutin dan Epicatechin Gallate, dan ligan (*resveratrol* atau *resv*) sebagai kontrol positif.



Gambar 2. Visualisasi interaksi antara protein reseptor E7 tipe 16 dan 18 dengan ligan, rutin dan Epicatechin Gallate, dan ligan (*resveratrol* atau *resv*) sebagai kontrol positif.

BAHASAN

Perancangan agen terapi kanker ini studi in silico pada penelitian ini didasarkan pada tiga aspek yaitu target penyakit (protein yang berperan dalam kendali proses infeksi), senyawa yang berpotensi memiliki efek terapeutik terhadap kanker serviks dan tanaman yang memiliki kandungan senyawa dengan efek terapeutik terhadap penyakit target (kanker serviks). Potensi metabolit sekunder pada tanaman Bawang Dayak sebagai agen terapi kanker serviks dianalisis berdasarkan pada beberapa karakteristik yaitu aktivitas biologis, sifat fisikokimia dan farmakokinetik dan interaksi antara senyawa metabolit sekunder (ligan) dengan protein target (reseptor).

Eksplorasi tanaman endemik yang memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder anti kanker dilakukan melalui studi literatur pada jurnal baik dalam bentuk *review* maupun penelitian terkait potensi senyawa metabolit sekunder tanaman sebagai obat untuk kanker serviks. Berdasarkan rangkuman dari beberapa jurnal yang menyebutkan senyawa metabolit sekunder tanaman yang dapat mengatasi kanker serviks diperoleh tujuh belas tanaman dengan kandungan senyawa spesifik untuk mengatasi kanker serviks dari masing-masing tanaman. Dari tanaman tersebut dipetakan senyawa yang menyebutkan golongan flavonoid adalah sebagian besar yang berperan dalam mengatasi kanker. Beberapa penelitian terkait kanker payudara juga menyebutkan senyawa naphthoquinone yang ditemukan pada tanaman Bawang Dayak juga memiliki efek serupa [44,51]. Bawang Dayak merupakan salah satu tanaman yang dinilai potensial yang telah banyak digunakan untuk obat tradisional di Indonesia.

Berdasarkan beberapa penelitian terdahulu terkait perancangan agen terapi untuk mengatasi kanker serviks telah menarget beberapa gen seperti BRCA1, ESR1, PCNA, and FGFR2 [52]. Masing-masing diketahui memiliki peran pada perkembangan kanker serviks. Selain itu faktor virulensi dari HPV juga dinilai penting dalam proses regulasi perkembangan kanker serviks. E6 dan E7 merupakan dua protein utama yang memegang peran pada proliferasi sel, apoptosis, dan penuaan pada sel epitel yang terinfeksi HPV. Penargetan protein E6 dan E7 memungkinkan penghambatan perkembangan kanker serviks [11,53]. Pengembangan antibody monoklonal telah dilakukan untuk menginhibisi protein E6 dan E7 sebagai onkoprotein [8].

SIMPULAN

Bawang Dayak memiliki enam senyawa golongan flavonoid dan empat senyawa naphthoquinone yang diduga berpotensi sebagai anti kanker serviks. Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan potensi toksisitas bagi tubuh menunjukkan bahwa semua senyawa teridentifikasi mampu diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme dan diekskresi dari tubuh dan tidak toksik. Senyawa epicatecin gallate dan rutin Bawang Dayak berpotensi sebagai kandidat penghambat protein E6 dan E7 dari HPV 16 dan HPV18.

Pemanfaatan metabolit sekunder untuk terapi antikanker serviks menarik untuk diteliti lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo*, khususnya epicatecin gallate dan rutin. Epicatecin gallate diprediksi potensial untuk obat oral maupun topikal sedangkan senyawa rutin berpotensi sebagai obat oral namun tidak cukup baik secara topikal berdasarkan karakteristik farmakokinetik dan fisikokimianya.

PUSTAKA ACUAN

1. World Health Organization (WHO). The elimination of cancer [Internet]. Cancer Indonesia 2020 country profile. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-idn-2020>
2. Global Cancer Observatory [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
3. ICO. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. 2023;(Maret). Available from: www.hpvcentre.com
4. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7 : The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. 2020;10(January). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.03116/full>
5. Kotadiya R, Johnson A, Georrgie J j. Natural products as inhibitors of E6 and E7 protein of Human papillomavirus (HPV): an *in silico* approach. 2020;(January). Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3574478
6. Vats A, Trejo-cerro O, Thomas M, Banks L. Human papillomavirus E6 and E7 : What remains? Tumour Virus Res [Internet]. 2021;11:200213. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2021.200213>
7. Wang Y, Lu J, Liang Y. Suppressive Effects of EGCG on Cervical Cancer. 2018;23(9):2334. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/9/2334>.
8. Jiang Z, Albanese J, Kesterson J, Warrick J, Karabakhtsian R, Dadachova E, et al. Monoclonal Antibodies Against Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins Inhibit Tumor Growth in Experimental Cervical Cancer. Transl Oncol. 2019;12(10):1289–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193652331930018X?via%3Dihub>.
9. Lontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2019;137(December 2018):9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.009>
10. Liu L, Wang M, Li X, Yin S, Wang B. An Overview of Novel Agents for Cervical Cancer Treatment by Inducing Apoptosis: Emerging Drugs Ongoing Clinical Trials and Preclinical Studies. Front Med. 2021;8(July):1–11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.682366/full>.
11. Almeida AM, Queiroz JA, Sousa F, Sousa Â. Cervical cancer and HPV infection: ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. Drug Discov Today. 2019;24(10):2044–57.
12. Zhou SG, Wu DF, Yao H, Zhang WY, Tian FJ, Chen G, et al. REBACIN® inhibits E6/E7 oncogenes in clearance of human papillomavirus infection. Front Oncol. 2022;12(December):1–10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.1047222/full>
13. Bhandari J, Muhammad B, Thapa P, Shrestha BG. anti-oxidant , and anti-cancer properties of *Allium wallichii*. 2017;1–9. Available from: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1622-6>
14. Zhang L, Lv R, Qu X, Chen X, Lu H, Wang Y. Aloesin Suppresses Cell Growth and Metastasis in Ovarian Cancer SKOV3 Cells through the Inhibition of the MAPK Signaling Pathway. 2017;2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702312/>
15. Gao Y, He C, Ran R, Zhang D, Li D, Xiao PG, et al. The resveratrol oligomers, cis- and trans-gnetin H, from *Paeonia suffruticosa* seeds inhibit the growth of several human cancer cell lines. J Ethnopharmacol [Internet]. 2015;169:24–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.074>

16. Deng LJ, Lei YH, Chiu TF, Qi M, Gan H, Zhang G, et al. The Anticancer Effects of Paeoniflorin and Its Underlying Mechanisms. *Nat Prod Commun.* 2019;14(9):1–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X19876409>
17. Bhatia A, Mishra T, Khullar M. Anticancer potential of aqueous ethanol seed extract of *Ziziphus mauritiana* against cancer cell lines and Ehrlich ascites carcinoma. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2011;2011. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/765029/>
18. Beg MA, Teotia UVS, Farooq S. *In vitro* antibacterial and anticancer activity of *Ziziphus*. 2016;4(5):230–3. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/In-vitro-antibacterial-and-anticancer-activity-of-Beg-Teotia/6cbcf9f482666e72008e8e75fc7a316f154c4c4b>
19. Muhartono, Sukohar A, Sutyarso, Kanedi M. Anti-proliferative and apoptotic effects of mucoxin (acetogenin) in T47D breast cancer cells. *Biomed Pharmacol J.* 2016;9(2):491–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222827/>
20. Muslimah NH, Wijayanti RN, Putriarti D, ... Prediksi Interaksi Senyawa Aktif Bidara (*Ziziphus mauritiana*) Sebagai Antikanker Terhadap Protein HER2. *STIGMA J ... [Internet].* 2022;15(April):1–9. Available from: <https://jurnal.unipasby.ac.id/index.php/stigma/article/view/4524%0Ahttps://jurnal.unipasby.ac.id/index.php/stigma/article/download/4524/3825>
21. Lee I, Choi BY. Withaferin-A — A Natural Anticancer Agent with Pleiotropic Mechanisms of Action. 2016; 17 (3):290. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/3/290>
22. Palliyaguru DL, Singh S V., Kensler TW. *Withania somnifera*: From prevention to treatment of cancer. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(6):1342–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201500756>
23. Munagala R, Kausar H, Munjal C, Gupta RC. Withaferin a induces p53-dependent apoptosis by repression of HPV oncogenes and upregulation of tumor suppressor proteins in human cervical cancer cells. *Carcinogenesis.* 2011;32(11):1697–705. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article/32/11/1697/2463698?login=false>
24. Rastogi N, Duggal S, Singh SK, Porwal K. Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anti- cancer activity of 6-Gingerol in cervical cancer cells. 2015;6(41). Available from: <https://www.oncotarget.com/article/6383/text/>
25. Ankola A V, Kumar V, Thakur S, Singhal R, Smitha T, Sankeshwari R. Anticancer and antiproliferative efficacy of a standardized extract of *Vaccinium macrocarpon* on the highly differentiating oral cancer KB cell line athwart the cytotoxicity evaluation of the same on the normal fibroblast L929 cell line. 2020; 24(2):258–65. Available from: https://journals.lww.com/jpat/Fulltext/2020/24020/Anticancer_and_antiproliferative_efficiency_of_a.16.aspx
26. Taher ZM, Agouillal F, Lim JR, Marof AQ, Dailin DJ, Razif ENM, et al. Anticancer Molecules from *Catharanthus roseus*. 2019;30(3):147–56. Available from: <https://indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id/index.php/3/article/view/1467>
27. Ke Y, Saleh M, Aboody A, Alturaiki W, Alsagaby SA, Alfaiz FA, et al. Photosynthesized gold nanoparticles from *Catharanthus roseus* induces caspase-mediated apoptosis in cervical cancer cells (HeLa) caspase-mediated apoptosis in cervical cancer cells (HeLa). *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol [Internet].* 2019;41(1):1938–46. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1614017>
28. Abdulridha MK, Al-Marzoqi AH, Al-awsy GRL, Mubarak SMH, Heidarifard M, Ghasemian A. Anticancer Effects of Herbal Medicine Compounds and Novel Formulations: a Literature Review. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(3):765–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-020-00385-0>
29. Gore GG, Satish S, Ganpule A, Srivastava S. Garlic (*Allium sativum*) exhibits anticancer

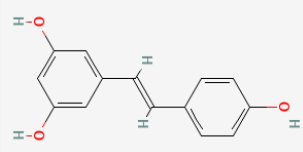
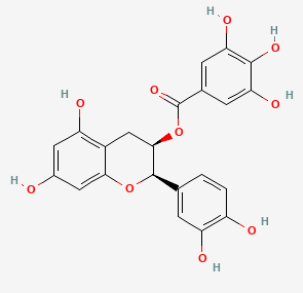
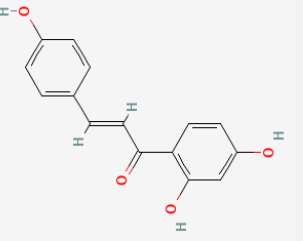
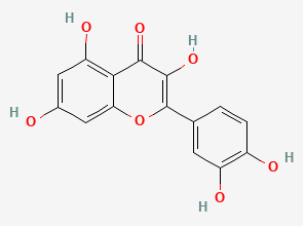
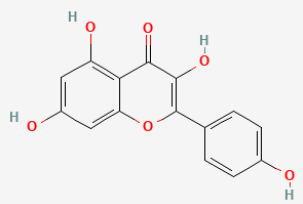
- and anticancer stem cell activity on Breast , Prostate , Colon , Hepatic and Cervical cancer cell lines. 2021;9(1):93–9. Available from: <https://www.florajournal.com/search/?q=Garlic+%28Allium+sativum%29+exhibits+anticancer+and+anticancer+stem+cell+activity+on+Breast%2C+Prostate%2C+Colon%2C+Hepatic+and+Cervical+cancer+cell+lines>
30. Padmaharish V, Lakshmi T. Anticancer activities of medicinal plants –An update. *J Pharm Sci Res.* 2017;9(4):432–40. Available from: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/issue.php?page=92#>
 31. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, Aa I, Sj F, Horneber M, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer (Review). 2020; 3(3):CD005004. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005004.pub3/full>
 32. Jahani S, Heidari Z. Comparison of Anticancer Effects of Hydroalcoholic Extracts of *Camellia sinensis* and *Lepidium sativum* L on HeLa Cell Line. 2020;13(11). :e98913. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijcm-98913.html>
 33. Lanza A, Tava A, Catalano M, Ragona L, Singuaroli I, Robustelli Della Cuna FS, et al. Effects of the *Medicago scutellata* Trypsin Inhibitor (MsTI) on Cisplatin-induced Cytotoxicity in Human Breast and Cervical Cancer Cells. *Anticancer Res.* 2004;24(1):227–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015601/>.
 34. Nuraini, Ilyas A, lin N. Identifikasi dan karakterisasi senyawa bioaktif antikanker dari ekstrak etanol kulit batang kayu bitti (*Vitex cofassus*). *Al Kim.* 2015;15–27. Available from: <https://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/al-kimia/article/view/1668>
 35. Nigam M, Saklani S, Plygun S, Mishra AP. Antineoplastic potential of the vitex species: An overview. *Bol Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromat.* 2018;17(5):492–502. Available from: https://core.ac.uk/display/162596412?utm_source=pdf&utm_medium=banner&utm_campaign=pdf-decoration-v1
 36. Hussain MN, Alzubaidy MWM. DNA damage assessment of Hela cancer cell line by biosynthetic zinc oxide nanoparticles. *Int J Health Sci (Qassim).* 2022;6(June):11808–16. Available from: <https://sciencescholar.us/journal/index.php/ijhs/article/view/8926>
 37. Mahata S, Maru S, Shukla S, Pandey A, Mugesh G, Das BC, et al. Anticancer property of *Bryophyllum pinnata* (Lam.) Oken. leaf on human cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med [Internet].* 2012;12(1):15. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/15>
 38. Yu HC, Chen LJ, Cheng KC, Li YX, Yeh CH, Cheng JT. Silymarin inhibits cervical cancer cell through an increase of phosphatase and tensin homolog. *Phyther Res.* 2012;26(5):709–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.3618>
 39. Koushki M, Farrokhi Yekta R, Amiri-Dashatan N. Critical review of therapeutic potential of silymarin in cancer: A bioactive polyphenolic flavonoid. *J Funct Foods [Internet].* 2023;104(January):105502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105502>
 40. Sintha Eliesty Purwandari. Ragam Olahan Bawang Dayak [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://repository.pertanian.go.id/items/67065706-08ad-4702-9397-f771a17b9ec5>
 41. Yudistira. Jamu Bawang Dayak, Kaya akan Manfaat - MULTIMEDIA CENTER PROVINSI KALIMANTAN TENGAH [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://mmc.kalteng.go.id/berita/read/5257/jamu-bawang-dayak-kaya-akan-manfaat>
 42. Ririn Puspawati, Putranti Adirestuti RM. Khasiat Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Sebagai Herbal Antimikroba Kulit. *J Bioteknologi Biosains Indones.* 2013;1(1):31–7. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/KHASIAT-UMBI-BAWANG-DAYAK-%28Eleutherine-palmifolia-Puspawati-Adirestuti/07c1f89c0e7f396e85da653cf6d560dbe4f84e93?p2df>

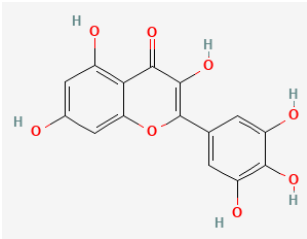
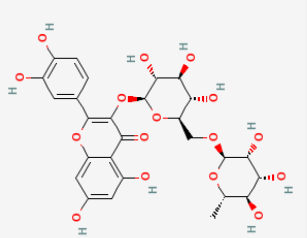
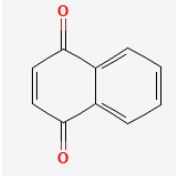
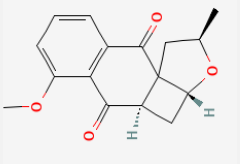
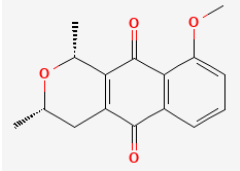
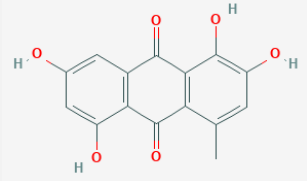
43. Lestari D, Kartika R, Marlina E. Antioxidant and anticancer activity of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb on leukemia cells L1210. J Phys Conf Ser. 2019;1277(1). Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1277/1/012022>.
44. Muti'ah R, Listiyana A, Nafisa BB, Suryadinata A. Kajian Efek Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Antikanker. J Islam Pharm. 2020;5(2):14–25. Available from: <http://ejournal.uin-malang.ac.id/index.php/jip/article/view/9778#>
45. Anam S, Khumaidi A, Yuyun Y. Original article Standardization of *Eleutherine bulbosa* Urb . Bulbs Extract from Lampo , Donggala , Central Sulawesi. 2023;12(1):29–34. Available from: <https://bestjournal.untad.ac.id/index.php/ejurnal/mipa/article/view/16146>.
46. Annisa R, Hendradi E, Yuwono M. Analysis of 1,4 naphthoquinone in the Indonesian medical plant from extract *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr by UHPLC. IOP Conf Ser Earth Environ Sci. 2020;456(1). Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/456/1/012020>.
47. Kamarudin AA, Sayuti NH, Saad N, Razak NAA, Esa NM. *Eleutherine bulbosa* (Mill.) urb. bulb: Review of the pharmacological activities and its prospects for application. Int J Mol Sci. 2021;22(13). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/6747>
48. Listyani TA, Herowati R. Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase. J Farm Indones. 2018;15(2):123–34. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2269-7_19
49. Zhou XY, Hu XX, Wang CC, Lu XR, Chen Z, Liu Q, et al. Enzymatic activities of CYP3A4 allelic variants on quinine 3-hydroxylation *in vitro*. Front Pharmacol. 2019;10(MAY). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.20084>
50. BPOM RI. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara *in vivo*. J Chem Inf Model [Internet]. 2020;53(9):21–5. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/scp>
51. Fitri Y, Suwarso E. Effects of inhibition cell cycle and apoptosis of sabrang onion extract (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) on breast cancer cells. Int J PharmTech Res CODEN IJPRIF ISSN. 2014;6(4):1392–6. Available from: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>.
52. Kori M, Arga KY. Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer: Insights from the meta-analysis of transcriptomics data within network biomedicine perspective. PLoS One. 2018;13(7):1–27. Available from: http://www.adrianomartinelli.it/Fondamenti/Tutorial_0.pdf
53. Tan S, G.E. de Vries E, G.J. van der Zee A, de Jong S. Anticancer Drugs Aimed at E6 and E7 Activity in HPV-Positive Cervical Cancer. Curr Cancer Drug Targets. 2012;12(2):170–84. Available from: <https://digitallibrary.ump.ac.id/520/>

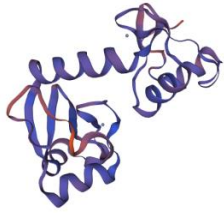
LAMPIRAN

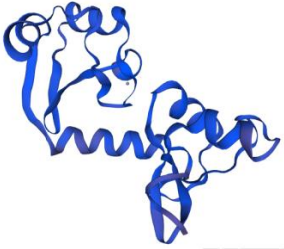
Tabel 1

Struktur 3D Senyawa Metabolit Sekunder dari Tanaman Bawang Dayak dan Protein Target (E6 dan E7)

Senyawa/Reseptor (Pubchem ID)	Channonical SMILES atau Rumus Molekul	Struktur 3D
Resveratrol (3,4',5-Trihydroxystilbene) (445154)	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)O)O)O</chem>	
Epicatechin Gallate (Flavonoid) (107905)	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	
Isoliquiritigenin (Flavonoid) (638278)	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)C2=C(C=C(C=C2)O)O)O</chem>	
Quercetin (Flavonoid) (5280343)	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>	
Kaemferol (Flavonoid) (5280863)	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	

Myricetin (Flavonoid) (5281672)	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)</chem>	
Rutin (Flavonoid) (5280805)	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	
1,4-Naphthoquinone (8530)	<chem>C1=CC=C2C(=O)C=CC(=O)C2=C1</chem>	
Elecanacin (Naphthoquinone) (5491405)	<chem>CC1CC23C(CC2O1)C(=O)C4=C(C3=O)C=CC=C4OC</chem>	
Eleutherin (Naphthoquinone) (10166)	<chem>CC1CC2=C(C(O1)C)C(=O)C3=C(C2=O)C=CC=C3OC</chem>	
Erythrolaccin (1,2,5,7-Tetrahydroxy-4-Methyl-9,10-Anthracenedione) (Naphthoquinone) (9817337)	<chem>CC1=CC(=C(C2=C1C(=O)C3=C(C2=O)C=C(C=C3O)O)O)O</chem>	

Protein (Nomer akses)	Urutan asam amino	Struktur 3D
E6 HPV T1PE 16 (NP_041325.1)	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIILECVY CKQQLLRREYDFAFRDLICIVYRDGNPYAVCDKCLKFYS KISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCP EEKQRHLDKKQRFHNIIRGWTGRCMSSCRSSRTRET QL	

E6	HPV	TIPE	18	MARFEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLE LTEVFEFAFKDLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRHY SDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKLRHL NEKRRFHNIAGHYRGQCHSCCNRRARQERLQRRRETQV	
E7	HPV	TIPE	16	MHGDTPTLHEYMLDLPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEI DGPAGQAEPDRAHYNIVTFCKCDSTLRLCVQSTHVDI RTLEDLLMGTGIVCPICSQKQ	
E7	HPV	TIPE	18	MHGPKATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEEND EIDGVNHQHLPARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVE SSADDLRAFQQFLNLTLSFVCPWCASQQ	

Tabel 2

Hasil Prediksi Aktivitas Biologis Senyawa Target dan Kontrol Positif

Senyawa	Aktivitas
Resveratrol	Antineoplastic (breast cancer) Pi (0,022) Pa (0,469), Prostate cancer treatment Pi (0,026) Pa (0,375), Antineoplastic (small cell lung cancer) Pi (0,012) Pa (0,356), Cancer associated disorders treatment Pi (0,036) Pa (0,355), Antineoplastic (non-small cell lung cancer) Pi (0,023) Pa (0,303), Antineoplastic (solid tumors) Pi (0,068) Pa (0,332), Antineoplastic (lung cancer) Pi (0,039) Pa (0,303), Antineoplastic (brain cancer) Pi (0,036) Pa (0,279), Antineoplastic (bone cancer) Pi (0,022) Pa (0,261), Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,025) Pa (0,261), Antineoplastic (colorectal cancer) Pi (0,041) Pa (0,276), Antineoplastic (pancreatic cancer) Pi (0,064) Pa (0,293), Antineoplastic (colon cancer) Pi (0,040) Pa (0,263), Antineoplastic (gastric cancer) Pi (0,017) Pa (0,225), Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) Pi (0,151) Pa (0,357), Breast cancer-resistant protein inhibitor Pi (0,004) Pa (0,209), Antineoplastic (bladder cancer) Pi (0,025) Pa (0,225), Antineoplastic (liver cancer) Pi (0,049) Pa (0,239), Antineoplastic (uterine cancer) Pi (0,013) Pa (0,187), Cancer procoagulant inhibitor Pi (0,047) Pa (0,164), Antineoplastic (renal cancer) Pi (0,119) Pa (0,148), Antineoplastic (endocrine cancer) Pi (0,126) Pa (0,154), Antineoplastic (ovarian cancer) Pi (0,104) Pa (0,106)
Epicatechin Gallate	Antineoplastic (breast cancer) Pi (0,016) Pa (0,528), Prostate cancer treatment Pi (0,017) Pa (0,435), Antineoplastic (lung cancer) Pi (0,040) Pa (0,296), Antineoplastic (ovarian cancer) Pi (0,025) Pa (0,255), Antineoplastic (small cell lung cancer) Pi (0,053) Pa (0,273), Antineoplastic (pancreatic cancer) Pi (0,075) Pa (0,280), Antineoplastic (uterine cancer) Pi (0,009) Pa (0,208), Antineoplastic (renal cancer) Pi (0,046) Pa (0,193), Cancer associated disorders treatment Pi (0,136) Pa (0,274), Antineoplastic (thyroid cancer) Pi (0,082) Pa (0,166), Antineoplastic (non-small cell lung cancer) Pi (0,182) Pa (0,103), Antineoplastic (colorectal cancer) Pi (0,156) Pa (0,086), Antineoplastic (colon cancer) Pi (0,149) Pa (0,081), Breast cancer-resistant protein inhibitor Pi (0,071) Pa (0,050), Antineoplastic (bone cancer) Pi (0,193) Pa (0,180), Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,094) Pa (0,103),
Isoliquiritigenin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,351) Pa (0,013)
Quercetin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,336) Pa (0,014)
Kaemferol	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,341) Pa (0,014)
Myricetin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,351) Pa (0,013)
Rutin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,271) Pa (0,023)

1,4-Naphthoquinone	Cancer associated disorders treatment Pi (0,036) Pa (0,356), Sickle-cell anemia treatment Pi (0,009) Pa (0,329), Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,039) Pa (0,204), Helicase E1 (Human papillomavirus) inhibitor Pi (0,005) Pa (0,031), Replication protein E1 (HPV) antagonist Pi (0,003) Pa (0,008), Cancer procoagulant inhibitor Pi (0,030) Pa (0,202)
Elecanacin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,219) Pa (0,035)
Eleutherin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,243) Pa (0,029)
Erythrolaccin	Antineoplastic (cervical cancer) Pi (0,233) Pa (0,031)

Tabel 3

Hasil Analisis Absorpsi Senyawa Metabolit Sekunder di Tubuh

PubChem CID	Ligan	MW	Water Solubility (log mol.L ⁻¹)	Absorpsi		
				Caco2 Permeability (log Papp dalam 10 ⁻⁶ cm ^{1,5} -1)	Intestinal Absorption	Skin Permeability (log Kp)
445154	Resveratrol (Kontrol Positif)	228,247	-3,178	1,17	90,935%	-2,737
107905	Epicatechin Gallate	442,376	-2,911	-1,264	62,096%	-2,735
638278	Isoliquiritigenin	256,257	-3,06	0,955	91,096%	-2,752
5280343	Quercetin	302,238	-2,925	-0,229	77,207%	-2,735
5280863	Kaemferol	286,239	-3,04	0,032	74,29%	-2,735
5281672	Myricetin	318,237	-2,915	0,095	65,93%	-2,735
5280805	Rutin	610,521	-2,892	-0,949	23,446%	-2,735
8530	1,4-Naphthoquinone	158,156	-1,884	1,417	97,602%	-2,469
5491405	Elecanacin	272,3	-3,143	1,28	100%	-2,956
10166	Eleutherin	272,3	-3,592	1,311	99,597%	-2,887
9817337	Erythrolaccin	286,239	-3,112	-0,307	62,214%	-2,735

Keterangan: MW = Molecular Weight

Tabel 4

Kemampuan Distribusi dan Ekskresi Ligan di Tubuh

Pub Chem CID	Ligan	Distribusi				Ekskresi	
		Volume Distribution (log L. kg ⁻¹)	Fraction Unbound (Fu)	BBB Permeability (log BB)	CNS Permeability (log PS)	Total Clearance (log mL. min ⁻¹ . kg ⁻¹)	Renal OCT2 Substrate
445154	Resveratrol (Kontrol Positif)	0,296	0,166	-0,048	-2,067	0,076	Tidak
107905	Epicatechin Gallate	0,664	0,158	-1,847	-3,743	-0,169	Tidak
638278	Isoliquiritigenin	0,485	0,17	-0,717	-2,205	0,087	Tidak
5280343	Quercetin	1,559	0,206	-1,098	-3,065	0,407	Tidak
5280863	Kaemferol	1,274	0,178	-0,939	-2,228	0,477	Tidak

5281672	Myricetin	1,317	0,238	-1,493	-3,709	0,422	Tidak
5280805	Rutin	1,663	0,187	-1,899	-5,178	-0,369	Tidak
8530	1,4-naphthoquinone	0,016	0,429	0,437	-2,065	0,126	Tidak

Tabel 5
Analisis Metabolisme Senyawa Metabolit Sekunder (Ligan)

PubChem CID	Ligan	Metabolisme						
		Substrat		Inhibitor				
		CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
445154	Resveratrol (Kontrol Positif)	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
107905	Epicatechin Gallate	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
638278	Isoliquiritigenin	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
5280343	Quercetin	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5280863	Kaemferol	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5281672	Myricetin	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5280805	Rutin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
8530	1,4-Naphthoquinone	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5491405	Elecanacin	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
10166	Eleutherin	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
9817337	Erythrolaccin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Tabel 6
Hasil Analisis Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder (Ligan)

Pub Chem CID	Ligan	AMES toxicity	Max.			LD50 (mol.kg ⁻¹)	LOAEL (log mg.kg _{bw} ⁻¹ .day ⁻¹)	Hepat oksitas	Sensitif terhadap kulit
			Tolerated dose (log mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹)	hEGR I inhibitor	hEGR II inhibitor				
445154	Resveratrol (Kontrol Positif)	Ya	0,331	Tidak	Tidak	2,529	1,533	Tidak	Tidak
107905	Epicatechin Gallate	Tidak	0,449	Tidak	Ya	2,558	2,777	Tidak	Tidak
638278	Isoliquiritigenin	Tidak	0,118	Tidak	Tidak	2,427	2,049	Tidak	Tidak
5280343	Quercetin	Tidak	0,499	Tidak	Tidak	2,471	2,612	Tidak	Tidak
5280863	Kaemferol	Tidak	0,531	Tidak	Tidak	2,449	2,505	Tidak	Tidak
5281672	Myricetin	Tidak	0,51	Tidak	Tidak	2,497	2,718	Tidak	Tidak
5280805	Rutin	Tidak	0,452	Tidak	Ya	2,491	3,673	Tidak	Tidak
8530	1,4-Naphthoquinone	Tidak	0,918	Tidak	Tidak	1,664	2,561	Tidak	Ya
5491405	Elecanacin	Tidak	0,725	Tidak	Tidak	1,977	1,756	Tidak	Tidak
10166	Eleutherin	Tidak	0,971	Tidak	Tidak	1,916	1,868	Tidak	Tidak
9817337	Erythrolaccin	Tidak	0,553	Tidak	Tidak	2,362	2,563	Tidak	Tidak

Tabel 7

Hasil Molecular Docking antara Protein Onkogen E6 dan E7 HPV terhadap Sepuluh Kandidat Metabolit Sekunder Bawang Dayak

PubChem CID	Ligan	<i>Binding affinity of The Receptor</i>			
		E616	E618	E716	E718
445154	Resveratrol (Kontrol Positif)	-5,7	-6,1	-5,8	-5,5
107905	Epicatechin Gallate	-7,7	-7,6	-7,1	-6
638278	Isoliquiritigenin	-6,9	-6,7	-6,7	-5,8
5280343	Quercetin	-6,5	-6,8	-6,7	-6
5280863	Kaemferol	-6,2	-6,5	-6,4	-5,6
5281672	Myricetin	-6,4	-7,3	-6,7	-6
5280805	Rutin	-7,8	-8,4	-6,5	-6,2
8530	1,4-Naphthoquinone	-5,6	-5,8	-5,5	-5,4
5491405	Elecanacin	-6,9	-7,4	-6,2	-5,6
10166	Eleutherin	-6,7	-6,6	-6,8	-5,5
9817337	Erythrolaccin	-6,3	-7,3	-6,5	-5,3