

## Studi *In-Silico* Senyawa Sesquiterpen Famili *Zingiberaceae* Sebagai Kandidat Antikanker Serviks Dengan Target Protein *Vaccinia H-1 Related Phosphatase* (VHR)

Naila Arum Rifkiana<sup>\*1</sup>, Isvina Unai Zahroya<sup>2</sup>, Ambarwati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tadris Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Ilmu Keguruan, Universitas Islam Negeri Sayyid Ali Rahmatullah Tulungagung, Indonesia

<sup>2</sup> Sains Biomedis, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup> Gizi, Fakultas Psikologi dan Kesehatan, Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya, Indonesia  
Email: <sup>1</sup>nailaarumrifkiana@uinsatu.ac.id, <sup>2</sup>isvina.zahroya@uin-suka.ac.id, <sup>3</sup>ambarwati@uinsa.ac.id

### Abstrak

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Kanker ini disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) yang menyebabkan proliferasi sel tidak terkendali pada daerah serviks. Penggunaan obat-obatan sintetik secara terus menerus dapat menyebabkan efek samping toksik, sehingga diperlukan alternatif pengobatan berbasis senyawa alam. Famili *Zingiberaceae* diketahui memiliki kandungan senyawa sesquiterpen yang memiliki bioaktivitas sebagai antikanker. Protein *Vaccinia H-1 Related Phosphatase* (VHR) berperan dalam proliferasi sel kanker sehingga penghambatannya dapat mengurangi pertumbuhan sel kanker serviks dan dipilih sebagai target *molecular docking*. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi lima senyawa sesquiterpen (curcumenol, zerumbone, humulene, germacrene B,  $\alpha$ -copaene) sebagai kandidat antikanker serviks melalui metode *molecular docking* menggunakan AutoDock Vina dengan topotecan sebagai kontrol positif. *Molecular docking* dengan parameter *binding affinity*, struktur protein dimodelkan menggunakan Swiss-Model dan visualisasi dilakukan menggunakan *Discovery Studio*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa curcumenol memiliki *binding affinity* paling rendah di antara senyawa sesquiterpen (-4,9 kkal/mol), diikuti zerumbone (-4,5 kkal/mol), dengan selisih hanya 0,5 kkal/mol dari topotecan (-5,4 kkal/mol). Seluruh senyawa sesquiterpen memiliki prediksi *Human Intestinal Absorption* (HIA) yang lebih tinggi (97,13–100%) dibandingkan topotecan (95,34%). Berdasarkan *binding affinity* dan HIA, curcumenol dan zerumbone berpotensi sebagai kandidat antikanker serviks pada tahap *in silico*. Penelitian ini menunjukkan pendekatan *molecular docking* dapat digunakan sebagai tahap awal penemuan kandidat antikanker sebelum dilakukan validasi lebih lanjut.

**Kata kunci:** Kanker serviks, *molecular docking*, sesquiterpen, VHR

### Abstract

Cervical cancer is one of the leading causes of cancer death in women worldwide. This cancer is caused by *Human Papillomavirus* (HPV) infection which causes uncontrolled cell proliferation in the cervical area. Continuous use of synthetic drugs can cause toxic side effects, so alternative treatments based on natural compounds are needed. The *Zingiberaceae* family is known to contain sesquiterpene compounds that have bioactivity as anticancer. *Vaccinia H-1 Related Phosphatase* (VHR) protein plays a role in cancer cell proliferation so that its inhibition can reduce the growth of cervical cancer cells and is selected as a *molecular docking* target. This study aims to explore the potential of five sesquiterpene compounds (curcumenol, zerumbone, humulene, germacrene B,  $\alpha$ -copaene) as cervical anticancer candidates through the *molecular docking* method using AutoDock Vina with topotecan as a positive control. *Molecular docking* with *binding affinity* parameters, protein structures were modeled using Swiss-Model and visualization was performed using *Discovery Studio*. The results showed that curcumenol had the lowest *binding affinity* among sesquiterpene compounds (-4.9 kcal/mol), followed by zerumbone (-4.5 kcal/mol), with a difference of only 0.5 kcal/mol from topotecan (-5.4 kcal/mol). All sesquiterpene compounds had a higher predicted *Human Intestinal Absorption* (HIA) (97.13–100%) compared to topotecan (95.34%). Based on *binding affinity* and HIA, curcumenol and zerumbone have potential as cervical anticancer candidates in the *in silico* stage. This study shows that the *molecular docking* approach can be used as an initial stage in the discovery of anticancer candidates before further validation.

**Keywords:** Cervical cancer, *molecular docking*, sesquiterpenes, VHR

## 1. PENDAHULUAN

Kanker serviks menjadi salah satu penyebab utama kematian terkait kanker di kalangan wanita di seluruh dunia. Menurut data statistik dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker serviks menduduki urutan keempat yang sering ditemukan pada wanita (Sung et al., 2021). Tercatat sekitar 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian secara global, dengan 90% dari kasus ini terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah (Choi et al., 2023; Asrina Asrina et al., 2025). Kanker serviks terus menimbulkan beban kesehatan masyarakat yang signifikan, terutama di negara-negara berkembang, hal ini menunjukkan bahwa kanker serviks masih menjadi tantangan besar dalam sistem kesehatan global. Kanker serviks berhubungan dengan infeksi persisten oleh *Human papillomavirus* (HPV). Infeksi HPV menyebabkan ekspresi onkoprotein E6 dan E7 yang menginaktivasi protein penekan tumor p53 dan pRb. Hal ini mengakibatkan jalur pengaturan siklus sel terganggu, resistensi terhadap apoptosis, dan proliferasi sel yang tidak terkontrol pada zona transformasi serviks (Caruso et al., 2024; Dwivedi et al., 2025).

Berbagai upaya pengobatan kanker serviks telah dilakukan meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi menggunakan obat antikanker. Namun, obat-obatan sintetik seringkali menyebabkan efek samping yang dapat menyebabkan gangguan fungsi tubuh seperti gagal ginjal, hepatotoksisitas, dan kerusakan DNA (Grigorian & O'Brien, 2014; Mudd & Guddati, 2021; van den Boogaard et al., 2022; Joel et al., 2026). Akibat efek toksik kemoterapi tersebut, diperlukan cara alternatif, salah satunya dengan menggunakan senyawa metabolit sekunder dari tanaman.

*Zingiberaceae* merupakan famili jahe-jahean yang oleh masyarakat banyak dimanfaatkan sebagai bumbu masakan, obat-obatan, minuman, bahan kosmetik dan lainnya (Sepsamli et al., 2025). Ciri khas dari famili ini yaitu rimpangnya mengandung minyak dan berbau aromatik (Deng et al., 2022). Salah satu kandungan yang terdapat dalam famili *Zingiberaceae* adalah senyawa sesquiterpen (Tran et al., 2024). Sesquiterpen adalah turunan dari senyawa terpen yang memiliki gugus C-15 yang terjadi sebagai hidrokarbon atau dalam bentuk oksigen seperti alkohol, keton, dan lainnya (Brahmkshatriya & Brahmkshatriya, 2013; Coca-Ruiz et al., 2022; Anjali et al., 2026). Sesquiterpen memiliki berbagai macam bioaktivitas seperti antikanker, anti-inflamasi, antioksidan, antijamur, dan antimikroba (Abu-Izneid et al., 2020; Sun et al., 2024). Karena kemampuannya tersebut maka senyawa sesquiterpen dapat dijadikan sebagai kandidat obat antikanker serviks.

Dalam memprediksikan ikatan senyawa terhadap protein target, sering digunakan studi *in silico* untuk mengetahui afinitas dan aktivitasnya. Dalam hal ini protein VHR digunakan sebagai target karena berperan dalam mengendalikan siklus sel dan proliferasi sel kanker. VHR berperan serupa dengan MAPK fosfatase dalam hal mendefosforilasi ERK, JNK, dan p38 melalui mekanisme katalitik. Penghambatan aktivitas VHR dilaporkan dapat menurunkan proliferasi sel kanker sehingga protein ini berpotensi dikembangkan sebagai terapi antikanker (Russo et al., 2018). Oleh karena itu, VHR dipilih sebagai target pada penelitian ini.

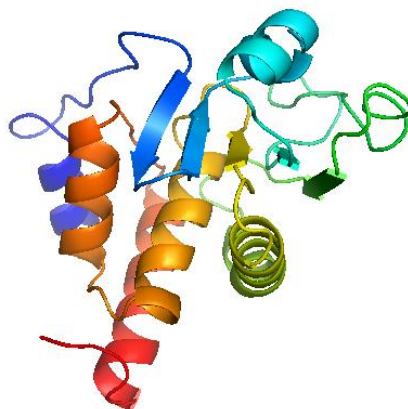
Penelitian sebelumnya telah mengevaluasi berbagai senyawa menggunakan *molecular docking* terhadap protein VHR sebagai target molekuler pada kanker serviks (Wu et al., 2009; Arbianti et al., 2021; Pitaloka et al., 2023). Selain itu, beberapa senyawa dari famili *Zingiberaceae* juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker. Namun, berdasarkan penelusuran pustaka, kajian *molecular docking* lima senyawa sesquiterpen, yaitu curcumenol, zerumbone, humulene, germacrene B, dan  $\alpha$ -copaene pada protein VHR di kanker serviks masih belum dilaporkan. Kelima senyawa tersebut dipilih karena merupakan senyawa sesquiterpen dari famili *Zingiberaceae* yang memiliki potensi antineoplastik berdasarkan hasil prediksi PASS Online. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi kelima senyawa sesquiterpen tersebut sebagai kandidat antikanker serviks.

## 2. METODE PENELITIAN

### Preparasi Struktur Protein

Molekul protein yang digunakan dalam penelitian ini yaitu protein *Vaccinia H-1 Related Phosphatase* (VHR/DUSP3; PDB ID: 1J4X) (Gambar 1). FASTA protein diambil dari website UniProt, selanjutnya struktur protein dimodelkan menggunakan Swiss-Model, dipilih 1 template yang memiliki *sequence identity* 100% terhadap target protein dan diunduh dalam format .pdb. Kualitas model

dievaluasi menggunakan parameter *Global Model Quality Estimation* (GMQE) dengan nilai sebesar 0,96 yang mengindikasikan reliabilitas struktur yang sangat baik dan resolusi kristal template sebesar 2,1 Å. Berdasarkan parameter tersebut, struktur dinyatakan memiliki kualitas yang baik dan layak digunakan untuk studi *molecular docking*.



Gambar 1. Struktur protein VHR (PDB ID: 1J4X) hasil pemodelan dengan Swiss-Model.

### Preparasi Ligan

Ligan yang digunakan yaitu 5 senyawa sesquiterpen yang berasal dari famili *Zingiberaceae*. Senyawa tersebut yaitu  $\alpha$ -copaene, curcumenol, germacrene B, humulene, dan zerumbone. Sebagai kontrol, digunakan obat topotecan yang merupakan obat sintetik untuk kanker serviks. Struktur 3D ligan diunduh dari situs PubChem dalam format .sdf.

### Docking Senyawa Uji Terhadap Reseptor

Uji *docking* dilakukan dengan menambatkan senyawa (ligan) ke protein reseptor menggunakan *software* AutoDock Vina. Pendekatan *blind docking* digunakan untuk mengevaluasi kemungkinan interaksi ligan pada seluruh permukaan protein tanpa membatasi lokasi pengikatan pada situs aktif tertentu. Pusat grid ditetapkan pada koordinat (0,0; 0,0; 0,0) dengan ukuran *grid box* 126 x 126 x 126 Å, sehingga seluruh protein tercakup dalam area pencarian. Parameter *docking* lainnya menggunakan default AutoDock Vina, yaitu *exhaustiveness* 8 dan *spacing* 0,375 Å. Nilai *binding affinity* yang lebih negatif menunjukkan afinitas ikatan ligan-reseptor yang lebih kuat.

### Visualisasi Data

Visualisasi hasil *molecular docking* dilakukan menggunakan *software* Discovery Studio (DS). Visualisasi tiga dimensi (3D) digunakan untuk menunjukkan posisi ligan pada protein target, sedangkan visualisasi dua dimensi (2D) digunakan untuk mengidentifikasi residu asam amino dan jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dengan protein.

### Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis berdasarkan besarnya nilai *binding affinity* dan interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein. Nilai *binding affinity* yang lebih negatif menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat sehingga senyawa tersebut dipertimbangkan memiliki potensi yang lebih baik sebagai kandidat antikanker pada tahap *in silico*. Selain itu, ligan juga diuji Human Intestinal Absorption (HIA) menggunakan PreADMET untuk memprediksi potensi penyerapan usus terhadap masing-masing senyawa.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

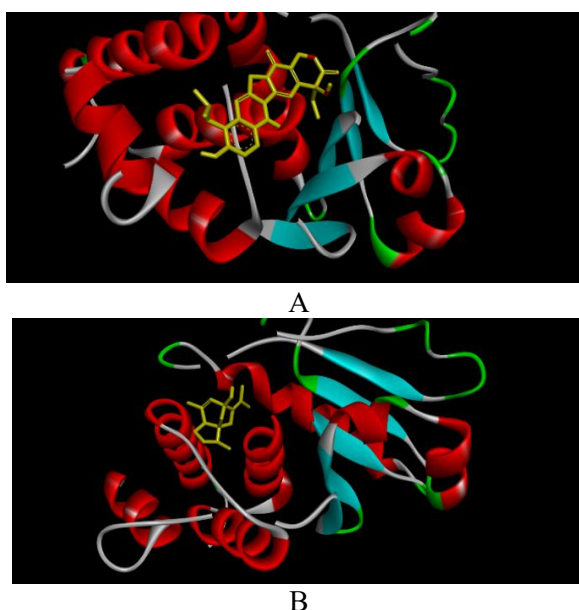
Hasil *molecular docking* terhadap protein *Vaccinia H-1 Related Phosphatase* (VHR) menggunakan lima senyawa sesquiterpen famili *Zingiberaceae* serta kontrol positif topotecan ditampilkan pada Tabel 1. *Binding affinity* ligan-protein sangat penting dalam penemuan dan optimasi senyawa berdasarkan

struktur protein. Nilai *binding affinity* adalah ukuran standar kemampuan ligan untuk berikatan dengan protein reseptor (Gu et al., 2023). Nilai *binding affinity* keenam ligan tersebut berkisar antara -5,4 kkal/mol hingga -4,2 kkal/mol. Topotecan sebagai kontrol positif menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi dengan nilai -5,4 kkal/mol. Curcumenol memiliki nilai tertinggi di antara senyawa sesquiterpen (-4,9 kkal/mol) diikuti zerumbone (-4,5 kkal/mol), humulene (-4,4 kkal/mol), germacrene B (-4,4 kkal/mol), dan  $\alpha$ -copaeana (-4,2 kkal/mol). Semakin negatif nilai *binding affinity*, menunjukkan afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor akan semakin kuat. Sementara itu, hasil prediksi *Human Intestinal Absorption* (HIA) dari seluruh senyawa sesquiterpen memiliki nilai HIA yang lebih tinggi (97,13% - 100%) dibandingkan dengan topotecan (95,34%). Sehingga mengindikasikan potensi absorpsi usus yang baik sebagai karakteristik farmakokinetik awal.

Tabel 1. Nilai *binding affinity* dan prediksi *Human Intestinal Absorption* (HIA) senyawa sesquiterpen beserta topotecan.

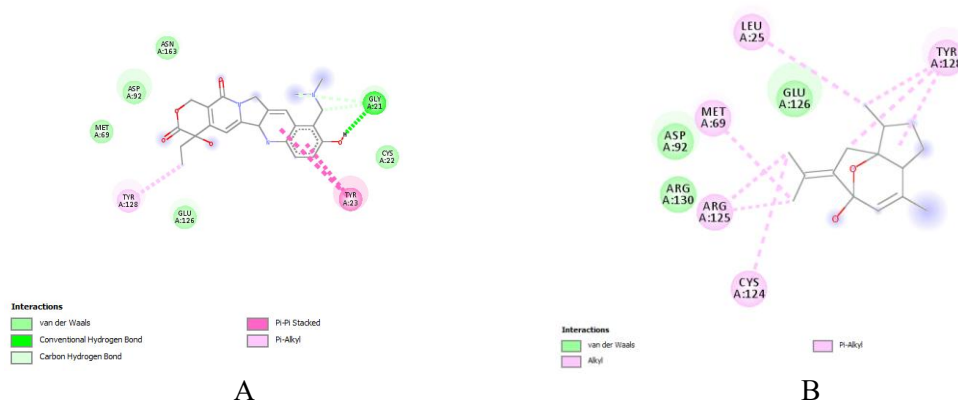
No	Nama Senyawa	CID	Binding Energi (kkal/mol)	Uji HIA (%)
1	Topotecan	60700	-5,4	95.34
2	Curcumenol	167812	-4,9	97.13
3	Zerumbone	5470187	-4,5	100
4	Humulene	5281520	-4,4	100
5	Germacrene B	5281519	-4,4	100
6	$\alpha$ - copaeana	19725	-4,2	100

Untuk menggambarkan posisi pengikatan ligan pada protein VHR, dilakukan visualisasi kompleks ligan-protein secara 3D menggunakan software Discovery Studio (Gambar 2). Visualisasi menunjukkan bahwa topotecan dan curcumenol berada pada kantong pengikatan (*binding pocket*) protein VHR dan dikelilingi struktur sekunder protein berupa  $\alpha$ -heliks dan  $\beta$ -sheet. Posisi tersebut menunjukkan kedua ligan mampu berinteraksi dengan residu-residu asam amino di sekitar lokasi pengikatan. Selanjutnya, identifikasi residu asam amino dan jenis interaksi yang terbentuk dianalisis melalui visualisasi 2D.



Gambar 2. Visualisasi tiga dimensi hasil *molecular docking* pada protein VHR. (A) kompleks protein VHR dengan ligan topotecan (kontrol). (B) kompleks protein VHR dengan ligan curcumenol. Ligan ditampilkan dalam stick berwarna kuning, sedangkan struktur protein ditampilkan dalam bentuk ribbon.

Analisis interaksi 2D dilakukan untuk mengidentifikasi jenis interaksi dan residu asam amino yang berperan dalam pembentukan kompleks ligan-protein (Gambar 3). Diagram interaksi 2D digunakan untuk memperjelas hasil visualisasi 3D, karena memberikan informasi lebih rinci mengenai residu-residu asam amino yang berinteraksi langsung dengan ligan beserta jenis ikatan yang terbentuk sehingga mekanisme pengikatan dapat diamati dengan jelas. Informasi tersebut dapat memberikan gambaran mengenai kemungkinan kontribusi masing-masing residu terhadap kestabilan kompleks.



Gambar 3. Diagram interaksi dua dimensi antara ligan dan protein VHR hasil *molecular docking* menggunakan Discovery Studio. (A) Topotecan. (B) Curcumenol. Diagram menunjukkan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan beserta jenis interaksi yang terbentuk.

Diagram interaksi 2D menunjukkan bahwa kontrol topotecan berinteraksi dengan beberapa residu asam amino penyusun kantong pengikatan protein VHR melalui interaksi polar maupun non polar. Interaksi tersebut meliputi ikatan hidrogen konvensional, ikatan hidrogen karbon, pi – pi stacking, pi – alkil, dan ikatan van der Waals. Residu asam amino yang terlibat meliputi TYR23, CYS22, GLY21, ASN163, ASP92, MET69, TYR128, GLU126. Berbeda dengan topotecan, curcumenol berinteraksi dengan protein VHR melalui interaksi alkil, pi-alkil, dan gaya van der Waals. Residu asam amino yang terlibat meliputi CYS124, ARG125, ARG130, ASP92, MET69, GLU126, LEU25, dan TYR128.

Protein *Vaccinia H1 Related Phosphatase* (VHR) terdiri dari 185 asam amino, yang terorganisasi dalam satu domain katalitik tunggal. Protein ini merupakan anggota dari subfamili fosfatase spesifik ganda dari keluarga protein tirosin fosfatase (PTPase). Fosfatase VHR berpartisipasi dalam berbagai proses transduksi sinyal dan merupakan target intervensi penyakit (Wang et al., 2011; Pavic et al., 2015). Protein VHR memiliki kemampuan untuk mengontrol siklus sel, sehingga penghambatannya dapat mempengaruhi proliferasi sel. Protein VHR mendefosforilasi MAPK dan reseptor faktor pertumbuhan, karenanya VHR relevan dengan studi berbagai jenis kanker yang aktivitas jalur pensinyalannya mengalami perubahan (Russo et al., 2018). Protein VHR terlibat dalam kanker serviks. Pada sel kanker serviks, berkurangnya VHR menyebabkan sel berhenti pada transisi siklus sel G1-S dan G2-M, menunjukkan penghambatan proliferasi sel secara masif yang diikuti tanda-tanda awal penuaan (Russo et al., 2018). Dengan demikian penghambatan VHR berpotensi menjadi inhibitor kanker serviks melalui penghentian siklus sel.

Berdasarkan data pada Tabel 1, topotecan (-5,4 kkal/mol) sebagai kontrol memiliki afinitas ikatan terkuat terhadap protein VHR dibandingkan lima senyawa lainnya, diikuti senyawa curcumenol (-4,9 kkal/mol) sebagai senyawa sesquiterpen paling potensial. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut masih mampu berinteraksi dengan protein VHR meskipun kekuatan ikatannya berada di bawah kontrol positif. Curcumenol menjadi kandidat paling menjanjikan untuk dianalisis lebih lanjut. Sementara itu, zerumbone, humulene, germacrene B, dan  $\alpha$ -copaene juga menunjukkan kemampuan berikatan dengan VHR, namun dengan afinitas yang relatif lebih rendah.

Meskipun nilai curcumenol lebih tinggi (kurang negatif) dibandingkan topotecan, selisih nilai 0,5 kkal/mol ini masih dalam batas toleransi metode *docking*. Berdasarkan penelusuran pustaka, nilai *Root*

*Mean Square Error* (RMSE) untuk AutoDock Vina bervariasi, dilaporkan berada pada kisaran 1,7 – 2,4 kkal/mol, perbedaan di bawah nilai tersebut dianggap tidak signifikan secara statistik (Fukunishi et al., 2018; Fujimoto et al., 2022; Moore et al., 2023). Perbedaan energi ikatan sebesar 0,5 kkal/mol antara curcumenol dan topotecan masih dapat dianggap berada dalam rentang variasi prediksi metode *docking*. Hasil ini menunjukkan bahwa kemampuan pengikatan curcumenol terhadap protein VHR masih cukup kompetitif jika dibandingkan dengan kontrol positif. Dengan demikian, secara termodinamika curcumenol memiliki potensi inhibisi VHR yang komparabel dengan topotecan. Meskipun demikian, nilai *binding affinity* hanya menggambarkan kecenderungan terbentuknya kompleks ligan-protein dan belum dapat digunakan sebagai satu-satunya dasar untuk menyimpulkan aktivitas biologis suatu senyawa.

Menariknya, nilai HIA lima senyawa sesquiterpen lebih tinggi (97,13% - 100%) dibandingkan topotecan (95,34%), mengindikasikan profil farmakokinetik awal yang lebih baik. *Human intestinal absorption* (HIA) merupakan salah satu parameter farmakokinetik awal yang digunakan untuk memperkirakan kemampuan suatu senyawa diserap melalui saluran pencernaan setelah pemberian secara oral. Nilai HIA yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa diprediksi memiliki peluang lebih besar untuk melewati epitel usus sehingga dapat mencapai sirkulasi.

Topotecan adalah inhibitor topoisomerase I yang dapat diberikan secara oral ataupun intravena. Namun, bioavailabilitas oral topotecan hanya sebesar 40% akibat adanya transpor refluks terutama oleh BCRP, sehingga dikombinasikan dengan elacridar untuk meningkatkan bioavailabilitas (Eisenmann et al., 2022; Almawash, 2025). Hal tersebut menunjukkan bahwa efektivitas suatu senyawa tidak hanya dipengaruhi oleh afinitas pengikatan terhadap protein target, tetapi juga oleh karakteristik farmakokinetiknya. Oleh karena itu evaluasi HIA dilakukan sebagai parameter pendukung untuk memberikan gambaran awal mengenai potensi absorpsi senyawa apabila dikembangkan sebagai kandidat obat oral. Selain itu, nilai HIA yang mendekati atau mencapai 100% pada senyawa sesquiterpen memprediksi absorpsi usus yang baik. Agen kemoterapi oral dengan absorpsi tinggi dapat meningkatkan kenyamanan pasien dan kepatuhan terapi jangka panjang (Almawash, 2025). Meskipun demikian, nilai HIA yang diperoleh pada penelitian ini masih merupakan hasil prediksi secara komputasi. Oleh karena itu, kemampuan absorpsi senyawa sesquiterpen tersebut masih perlu dikonfirmasi melalui pengujian farmakokinetik secara eksperimental pada tahap berikutnya.

Selanjutnya, tidak terdapat hubungan yang berlawanan antara *binding affinity* dan HIA pada senyawa sesquiterpen. Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan afinitas pengikatan terhadap protein target tidak selalu diikuti oleh penurunan kemampuan absorpsi usus. Dengan demikian, kedua parameter tersebut dapat saling melengkapi dalam memberikan gambaran awal mengenai potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat. Curcumenol (-4,9 kkal/mol) yang memiliki *binding affinity* terbaik di antara senyawa kelompok uji menunjukkan nilai HIA yang sangat baik (97,13%). Berdasarkan kedua parameter tersebut menunjukkan bahwa curcumenol tidak hanya memiliki kecenderungan membentuk kompleks dengan protein VHR, tetapi juga diprediksi memiliki kemampuan absorpsi usus yang baik.

Demikian pula senyawa dengan HIA 100% (zerumbone, humulene, germacrene B, dan  $\alpha$ -copaena) masih memiliki *binding affinity* dalam rentang -4,5 hingga -4,2 kkal/mol yang tergolong baik. Walaupun nilai *binding affinity* keempat senyawa tersebut lebih tinggi (kurang negatif) dibandingkan dengan curcumenol, perbedaannya tidak terlalu jauh sehingga masih layak dipertimbangkan sebagai senyawa pembanding dalam kelompok sesquiterpen. Hal ini mengindikasikan optimalisasi struktur berpotensi meningkatkan afinitas tanpa mengorbankan profil absorpsi. Modifikasi struktur kimia pada senyawa sesquiterpen masih berpeluang menghasilkan turunan senyawa dengan afinitas pengikatan yang lebih baik, namun tetap mempertahankan karakteristik farmakokinetik awal yang menguntungkan.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa senyawa sesquiterpen termasuk curcumenol dan zerumbone memiliki aktivitas antikanker, antiinflamasi, dan hepatoprotektif. Curcumenol adalah bahan bioaktif senyawa sesquiterpen yang berasal dari rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria*) yang dapat dikonsumsi. Senyawa ini merupakan konstituen penting dalam pengobatan tradisional Tiongkok, senyawa ini juga dilaporkan sebagai salah satu konstituen utama dalam minyak esensial tanaman *Curcuma* (Yang et al., 2021, 2022; J. Li et al., 2024). Sebuah penelitian juga menunjukkan bahwa curcumenol dapat digunakan dengan aman dalam evaluasi potensi interaksi obat farmakokinetik.

Curcumenol juga telah terbukti menunjukkan sifat hepatoprotektif (Lo et al., 2015). Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa senyawa ini menunjukkan aktivitas biologis yang bermanfaat, termasuk antikanker, antiinflamasi, antibakteri, dan perlindungan hati (Mustarichiei et al., 2014; U. C. Rahayu et al., 2018; Yang et al., 2021; J. Li et al., 2024; Kang et al., 2025).

Berdasarkan penelitian yang ada telah menunjukkan bahwa curcumenol yang diekstrak dari *Curcuma wenyujin* menunjukkan kemanjuran antitumor yang besar, misalnya pada tumor payudara, sel tumor pencernaan, sel kanker hati, dan sel kanker paru – paru (J. Li et al., 2024). Diketahui juga bahwa curcumenol dapat meningkatkan efek antitumor ketika dikombinasikan dengan senyawa antikanker lainnya, seperti cisplatin dan laminarin. Senyawa curcumenol tunggal ataupun dikombinasi dengan obat cisplatin dapat menghambat dan menekan proliferasi dan penyebaran kanker serviks melalui penghambatan ekspresi protein *tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein gamma polypeptide* (YWHAG), *matrix metalloproteinase* (MMP-2), MMP-9, dan meningkatkan apoptosis (Mao et al., 2022; J. Li et al., 2024; F. Li et al., 2025). Kombinasi antara curcumenol dan laminarin dapat menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi pada sel hepatoma manusia (HepG2) melalui penurunan kadar pSTAT3 dan Bcl-2 (H. Han et al., 2019). Kombinasi antara curcumenol dan platikodin D menunjukkan aktivitas penghambatan pada proliferasi sel kanker payudara yang lebih baik daripada penggunaan masing-masing bahan secara tunggal (X. Han, 2012). Pada penelitian ini curcumenol diprediksi dengan protein VHR. Hal ini menunjukkan bahwa curcumenol kemungkinan memiliki lebih dari satu target molekuler untuk menghambat sel kanker serviks, meskipun masih diperlukan pembuktian biologis.

Sementara itu, zerumbone merupakan senyawa yang termasuk dalam golongan sesquiterpen dari tanaman *Zingiber zerumbet* dengan bioaktivitas yang menjanjikan. Secara struktural, zerumbone memiliki tiga ikatan rangkap, satu terisolasi pada posisi C-6 dan dua berada di dalam sistem dienon pada posisi C-2 dan C-10, dengan ikatan rangkap C-10 terkonjugasi silang (*cross-conjugated*) dengan gugus karbonil, membentuk cincin beranggota 11 (Riri Fauziyya et al., 2026). Senyawa ini berpotensi sebagai agen antikanker alami yang menjanjikan (Ahmad Jamil et al., 2023). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa zerumbone menargetkan protein-protein kunci yang terlibat dalam perkembangan kanker, termasuk AKT1 dan MDM2, menunjukkan efikasi yang menjanjikan dalam melawan kanker kolorektal (usus besar) (Fauziyya et al., 2023). Supresi yang dilakukannya terhadap migrasi dan invasi sel melalui berbagai jalur pensinyalan semakin mempertegas potensinya sebagai agen terapeutik kanker.

Zerumbone menunjukkan efek antikanker dengan menekan proliferasi sel, survival, angiogenesis, invasi, dan metastasis melalui modulasi molekuler dari berbagai jalur seperti NF-kB, Akt, dan IL-6/JAK2/STAT3 dan protein target lainnya (Girisa et al., 2019). Penelitian sebelumnya menunjukkan zerumbone dapat menghambat perkembangan sel tumor, termasuk kanker payudara dengan meningkatkan regulasi Bax dan menurunkan regulasi Bcl2. Pembungkaman beta katenin oleh zerumbone atau siRNA beta-katenin membatasi pertumbuhan tumor, yang menghasilkan fitur histologis dan morfologis atipikal dari apoptosis melalui peningkatan atau penurunan regulasi gen-gen yang terkait dengan kematian sel. Hal ini menunjukkan adanya hubungan langsung antara beta-katenin dan jalur apoptosis, yang mengindikasikan bahwa zerumbone memiliki efek terapeutik yang hampir mirip dengan siRNA beta-katenin dalam pengobatan kanker payudara melalui penekanan gen target dan jalur Wnt/beta-katenin (Arbab et al., 2023). Senyawa ini juga menunjukkan sifat antiproliferatif terhadap sel kanker serviks. Berdasarkan penelitian terdahulu, kombinasi zerumbone dengan cisplatin dapat menginduksi apoptosis dengan menghentikan sel pada fase G2/M dan menurunkan kadar IL-6 pada sel HeLa dan Caov-3 (Abdul et al., 2008; Girisa et al., 2019).

Penelitian ini melaporkan potensi penghambatan sesquiterpen terhadap protein VHR pada konteks kanker serviks. Temuan ini membuka peluang baru untuk eksplorasi dan pengembangan inhibitor VHR berbasis senyawa alam. Meskipun nilai *binding affinity* senyawa sesquiterpen yang digunakan sebagai ligan belum melampaui kontrol positif topotecan, hasil *docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji mampu berinteraksi dengan protein target. Selain itu, prediksi HIA yang tinggi pada seluruh senyawa sesquiterpen memberikan gambaran awal bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut. Dengan demikian, pendekatan melalui

*molecular docking* yang dipadukan dengan prediksi HIA dapat digunakan sebagai metode skrining awal untuk menyeleksi kandidat senyawa sebelum dilakukan pengujian secara eksperimental.

Namun, penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, nilai *binding affinity* diperoleh melalui pendekatan *docking rigid* yang tidak mengakomodasi fleksibilitas penuh protein reseptor. Artinya belum sepenuhnya menggambarkan dinamika konformasi protein dalam kondisi biologis yang sebenarnya. Kedua, prediksi HIA bersifat *in silico*, sehingga hanya memberi gambaran awal mengenai potensi absorpsi usus, belum melalui pengujian farmakokinetik secara langsung menggunakan model *in vitro* ataupun *in vivo*. Ketiga, penelitian ini belum mengevaluasi stabilitas kompleks protein-ligan sepanjang waktu sehingga diperlukan simulasi dinamika molekuler untuk mengetahui kestabilan interaksi serta konsistensi ikatan ligan pada kondisi yang mendekati keadaan fisiologis. Oleh karena itu, hasil penelitian ini masih perlu dilakukan validasi melalui pendekatan komputasi lanjutan maupun pengujian biologis secara *in vitro* ataupun *in vivo*. Sehingga potensi senyawa sesquiterpen sebagai kandidat antikanker serviks dapat dibuktikan secara lebih komprehensif.

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa sesquiterpen famili *Zingiberaceae* berpotensi sebagai kandidat antikanker serviks melalui penghambatan protein VHR berdasarkan pendekatan studi *in silico*. Curcumenol (-4,9 kkal/mol) memiliki nilai *binding affinity* terbaik di antara senyawa sesquiterpen, sebanding dengan topotecan (-5,4 kkal/mol), diikuti senyawa zerumbone (-4,5 kkal/mol). Berdasarkan uji HIA, seluruh senyawa sesquiterpen memiliki nilai yang lebih tinggi (97,13 – 100%) dibandingkan topotecan (95,34%), mengindikasikan profil farmakokinetik awal yang baik. Senyawa curcumenol dan zerumbone merupakan kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan agen kemoterapi kanker serviks oral berdasarkan hasil *molecular docking* dan prediksi HIA. Namun, hasil penelitian ini masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui simulasi dinamika molekuler serta pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo*.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, A. B., Abdelwahab, S. I., Al-Zubairi, A. S., Elhassan, M. M., & Murali, S. M. (2008). Anticancer and Antimicrobial Activities of Zerumbone from the Rhizomes of *Zingiber zerumbut*. *International Journal of Pharmacology*, 4(4), 301–304. <https://doi.org/10.3923/ijp.2008.301.304>
- Abu-Izneid, T., Rauf, A., Shariati, M. A., Khalil, A. A., Imran, M., Rebezov, M., Uddin, Md. S., Mahomoodally, M. F., & Rengasamy, K. R. R. (2020). Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. *Pharmacological Research*, 161, 105165. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105165>
- Ahmad Jamil, N. A. H., Hoongli, S. C., Abdullah, N. A., Mohamad Zakuan, N., Abdul Hamid, H., Mehat, M. Z., Cheema, M. S., & Md Hashim, N. F. (2023). Zerumbone: A Potent Emerging Phytochemical with Anticancer Therapeutic Potential. *Sains Malaysiana*, 52(12), 3511–3522. <https://doi.org/10.17576/jsm-2023-5212-13>
- Almawash, S. (2025). Oral Bioavailability Enhancement of Anti-Cancer Drugs Through Lipid Polymer Hybrid Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 17(3), 381. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030381>
- Anjali, Km., Raghav, A., Chauhan, A. S., & Kumar, P. (2026). Natural terpenes: An overview of structural diversity and multifunctional applications. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2026.274026>
- Arbab, I. A., Adan, A. H., Haroon, D. Y. A., Abdalrazig, S. E. H., Bakr, M. A., Mohamud, A. I., Ali, F. E. A. A., Mohammed, D. E., & Holy, A. S. I. (2023). Zerumbone (ZER), a Potential Anticancer for Breast Mediates Cancer Cell Death Through Targeting  $\beta$ -catenin Signaling Pathway in MCF-7 Cell Line. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 9(11), 767–772. <https://doi.org/10.36348/sjmps.2023.v09i11.006>

- Arbianti, R., Fadli, F., Utami, T. S., Muharam, Y., & Slamet. (2021). *Molecular docking study of Keji Beling leave compound as protein IJ4X inhibitor to cervical cancer cell*. 060004. <https://doi.org/10.1063/5.0065002>
- Asrina Asrina, Nur Azmi Aliya, Ira Pasira, Nur Magfira, Alya Putri Salsadila, Nurul Fadillah, & Yeti Mareta Undaryati. (2025). Update Terbaru Kanker Seviks di Indonesia. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 3(4), 212–221. <https://doi.org/10.61132/obat.v3i4.1542>
- Brahmkshatriya, P. P., & Brahmshatriya, P. S. (2013). Terpenes: Chemistry, Biological Role, and Therapeutic Applications. In *Natural Products* (pp. 2665–2691). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6\\_120](https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_120)
- Caruso, G., Wagar, M. K., Hsu, H.-C., Hoegl, J., Rey Valzacchi, G. M., Fernandes, A., Cucinella, G., Sahin Aker, S., Jayraj, A. S., Mauro, J., Pareja, R., & Ramirez, P. T. (2024). Cervical cancer: a new era. *International Journal of Gynecological Cancer*, 34(12), 1946–1970. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-005579>
- Choi, S., Ismail, A., Pappas-Gogos, G., & Boussios, S. (2023). HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. *Pathogens*, 12(2), 298. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020298>
- Coca-Ruiz, V., Suárez, I., Aleu, J., & Collado, I. G. (2022). Structures, Occurrences and Biosynthesis of 11,12,13-Tri-nor-Sesquiterpenes, an Intriguing Class of Bioactive Metabolites. *Plants*, 11(6), 769. <https://doi.org/10.3390/plants11060769>
- Deng, M., Yun, X., Ren, S., Qing, Z., & Luo, F. (2022). Plants of the Genus Zingiber: A Review of Their Ethnomedicine, Phytochemistry and Pharmacology. *Molecules*, 27(9), 2826. <https://doi.org/10.3390/molecules27092826>
- Eisenmann, E. D., Talebi, Z., Sparreboom, A., & Baker, S. D. (2022). Boosting the oral bioavailability of anticancer drugs through intentional drug–drug interactions. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 130(S1), 23–35. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13623>
- Fauziyya, R., Auli, W. N., Suprahman, N. Y., Sarmoko, S., Ashari, A., Alsadila, K., Agustin, L., Fazila, S., Zahra, M., Pane, E. C., & Sukrasno, S. (2023). Bioinformatic and *Molecular docking* Study of Zerumbone and Its Derivates against Colorectal Cancer. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 14(1), 39. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev14iss1pp39-48>
- Fujimoto, K. J., Minami, S., & Yanai, T. (2022). Machine-Learning- and Knowledge-Based Scoring Functions Incorporating Ligand and Protein Fingerprints. *ACS Omega*, 7(22), 19030–19039. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02822>
- Fukunishi, Y., Yamashita, Y., Mashimo, T., & Nakamura, H. (2018). Prediction of Protein–compound Binding Energies from Known Activity Data: *Docking-score-based* Method and its Applications. *Molecular Informatics*, 37(6–7). <https://doi.org/10.1002/minf.201700120>
- Girisa, S., Shabnam, B., Monisha, J., Fan, L., Halim, C. E., Arfuso, F., Ahn, K. S., Sethi, G., & Kunnumakkara, A. B. (2019). Potential of Zerumbone as an Anti-Cancer Agent. *Molecules*, 24(4), 734. <https://doi.org/10.3390/molecules24040734>
- Grigorian, A., & O'Brien, C. B. (2014). Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2(2), 95–102. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00011>
- Gu, Y., Zhang, X., Xu, A., Chen, W., Liu, K., Wu, L., Mo, S., Hu, Y., Liu, M., & Luo, Q. (2023). Protein–ligand *binding affinity* prediction with edge awareness and supervised attention. *IScience*, 26(1), 105892. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105892>
- Han, H., Wang, L., Liu, Y., Shi, X., Zhang, X., Li, M., & Wang, T. (2019). Combination of curcuma zedoary and kelp inhibits growth and metastasis of liver cancer *in vivo* and *in vitro* via reducing endogenous H<sub>2</sub>S levels. *Food & Function*, 10(1), 224–234. <https://doi.org/10.1039/C8FO01594E>
- Han, X. (2012). Effects of platycodin D in combination with different active ingredients of Chinese herbs on proliferation and invasion of 4T1 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 10(1), 67–75. <https://doi.org/10.3736/jcim20120111>

- Joel, S., Bukke, S., Mamilla Mugaiahgari, B., Kyomya, J., Idrine, K., Godwin, N., Muasya, P., Abdi, A., Makuza, K., Tumwebaza, J., Narapureddy, B. R., Goruntla, N., Mwandah, D., Shogar, A., Abdalla, S., Isiiko, J., & Yadesa, T. (2026). Incidence and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity: A Cross-Sectional Study. *Cancer Management and Research, Volume 18*, 1–15. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S589840>
- Kang, Y.-M., Shim, K.-S., Chae, S.-W., Bok, S.-H., Park, D.-H., Kim, K., Lee, B., Park, S.-Y., Kim, T., & Kim, K. M. (2025). Curcumenol Inhibits Mast Cells Activation in Ovalbumin-Induced Anaphylaxis Model Mice through Modulation of the Fc Epsilon Receptor I Signaling Pathway. *Biomolecules & Therapeutics, 33*(4), 670–679. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2025.041>
- Li, F., Qi, Q., Qiao, Y., Huang, Y., Lu, Y., Gu, K., Liu, H., Gao, C., Liu, S., & Wu, H. (2025). Curcumenol inhibits malignant progression and promotes ferroptosis via the SLC7A11/NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$  pathway in triple-negative breast cancer. *International Journal of Molecular Medicine, 56*(1), 1–18. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5552>
- Li, J., Sun, Y., Li, G., Cheng, C., Sui, X., & Wu, Q. (2024). The Extraction, Determination, and Bioactivity of Curcumenol: A Comprehensive Review. *Molecules, 29*(3), 656. <https://doi.org/10.3390/molecules29030656>
- Lo, J. Y., Kamarudin, M. N. A., Hamdi, O. A. A., Awang, K., & Kadir, H. A. (2015). Curcumenol isolated from *Curcuma zedoaria* suppresses Akt-mediated NF- $\kappa$ B activation and p38 MAPK signaling pathway in LPS-stimulated BV-2 microglial cells. *Food & Function, 6*(11), 3550–3559. <https://doi.org/10.1039/C5FO00607D>
- Mao, Z., Zhong, L., Zhuang, X., Liu, H., & Peng, Y. (2022). Curcumenol Targeting YWHAG Inhibits the Pentose Phosphate Pathway and Enhances Antitumor Effects of Cisplatin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/3988916>
- Moore, J. H., Margreitter, C., Janet, J. P., Engkvist, O., de Groot, B. L., & Gapsys, V. (2023). Automated relative binding free energy calculations from SMILES to  $\Delta\Delta G$ . *Communications Chemistry, 6*(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s42004-023-00859-9>
- Mudd, T. W., & Guddati, A. K. (2021). Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *American Journal of Cancer Research, 11*(7), 3461–3474.
- Mustarichiei, R., Levitas, J., & Arpina, J. (2014). In silico study of curcumol, curcumenol, isocurcumenol, and  $\beta$ -sitosterol as potential inhibitors of estrogen receptor alpha of breast cancer. *Medical Journal of Indonesia, 15*. <https://doi.org/10.13181/mji.v23i1.684>
- Pavic, K., Duan, G., & Köhn, M. (2015). VHR/DUSP3 phosphatase: structure, function and regulation. *The FEBS Journal, 282*(10), 1871–1890. <https://doi.org/10.1111/febs.13263>
- Pitaloka, A. D., Nurhijriah, C. Y., Kalina, K., Musyaffa, H. A., & Azzahra, A. M. (2023). Penambatan Molekuler Konstituen Kimia Tumbuhan Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Reseptor VHR sebagai Kandidat Obat Antikanker Serviks. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy, 3*(2), 83. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v3i2.45221>
- Riri Fauziyya, Winni Nur Auli, Nisa Yulianti Suprahman, Sarmoko, S., Ashar, A., Saputro, A. H., Alsadila, K., Fazila, S., Zahra, M., Qurrota A'yun Azzahrah, Salsabila, D. N. D., Ihza Adzkiya Mubarak Al-Husni, Putri Liswatini, & Romualdo Pasaribu. (2026). Isolation and Characterization of Zerumbone Isolated from *Zingiber aromaticum*. *Indonesian Journal of Pharmacy, 168*–176. <https://doi.org/10.22146/ijp.12607>
- Russo, L. C., Farias, J. O., Ferruzo, P. Y. M., Monteiro, L. F., & Forti, F. L. (2018). Revisiting the roles of VHR/DUSP3 phosphatase in human diseases. *Clinics, 73*, e466s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e466s>
- Sepsamli, L., Kalalinggi, S. Y., Raihandhany, R., Syamswisna, & Utami, W. S. (2025). Ethnobotanical Review and Potential Diversity of Zingiberaceae Species as Postpartum Medicinal Ingredients in the Interior of Kalimantan. *Al-Hayat: Journal of Biology and Applied Biology, 8*(1), 69–82. <https://doi.org/10.21580/ah.v8i1.26048>

- Sun, Y., Xin, J., Xu, Y., Wang, X., Zhao, F., Niu, C., & Liu, S. (2024). Research Progress on Sesquiterpene Compounds from Artabotrys Plants of Annonaceae. *Molecules*, 29(7), 1648. <https://doi.org/10.3390/molecules29071648>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tran, N. T., Thu, P. N. T., Le, M.-N. T., & Ngo, Q.-M. T. (2024). Sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria* (Christm.) Rosc. Rhizomes and Their Alpha-Glucosidase Inhibitory Effects. *Natural Product Sciences*, 30(4), 300–303. <https://doi.org/10.20307/nps.2024.30.4.300>
- U. C. Rahayu, D., Hartono, & Sugita, P. (2018). Antibacterial Activity of Curcumenol From Rhizomes of Indonesian *Curcuma aeruginosa* (Zingiberaceae). *Rasayan Journal of Chemistry*, 11(2), 762–765. <https://doi.org/10.31788/RJC.2018.1122076>
- van den Boogaard, W. M. C., Komninos, D. S. J., & Vermeij, W. P. (2022). Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*, 14(3), 627. <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>
- Wang, J.-Y., Yeh, C.-L., Chou, H.-C., Yang, C.-H., Fu, Y.-N., Chen, Y.-T., Cheng, H.-W., Huang, C.-Y. F., Liu, H.-P., Huang, S.-F., & Chen, Y.-R. (2011). Vaccinia H1-related Phosphatase Is a Phosphatase of ErbB Receptors and Is Down-regulated in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 286(12), 10177–10184. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.163295>
- Wu, S., Vossius, S., Rahmouni, S., Miletic, A. V., Vang, T., Vazquez-Rodriguez, J., Cerignoli, F., Arimura, Y., Williams, S., Hayes, T., Moutschen, M., Vasile, S., Pellecchia, M., Mustelin, T., & Tautz, L. (2009). Multidentate Small-Molecule Inhibitors of Vaccinia H1-Related (VHR) Phosphatase Decrease Proliferation of Cervix Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(21), 6716–6723. <https://doi.org/10.1021/jm901016k>
- Yang, X., Li, B., Tian, H., Cheng, X., Zhou, T., & Zhao, J. (2022). Curcumenol Mitigates the Inflammation and Ameliorates the Catabolism Status of the Intervertebral Discs *In vivo* and *In vitro* via Inhibiting the TNF $\alpha$ /NF $\kappa$ B Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.905966>
- Yang, X., Zhou, Y., Chen, Z., Chen, C., Han, C., Li, X., Tian, H., Cheng, X., Zhang, K., Zhou, T., & Zhao, J. (2021). Curcumenol mitigates chondrocyte inflammation by inhibiting the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways, and ameliorates DMM-induced OA in mice. *International Journal of Molecular Medicine*, 48(4), 192. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5025>

**Halaman ini dikosongkan**