

## POTENSI INHIBITOR SENYAWA PADA SUKUN (*Artocarpus altilis*) TERHADAP PROTEIN POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE 2 (PARP2) PADA KANKER OVARIUM DENGAN MODEL MOLECULAR DOCKING

*Inhibitor Potency of Compounds in Breadfruit (*Artocarpus altilis*) Against Protein Poly (ADP-Ribose) Polymerase 2 (PARP2) in Ovarian Cancer with The Molecular Docking Model*

I Putu Bayu Agus Saputra<sup>1</sup>, Ni Made Wiasty Sukanty<sup>2</sup>, I Putu Deddy Arjita<sup>1</sup>,  
I Gede Angga Adnyana<sup>1</sup>

### AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Al-Azhar, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia
- <sup>2</sup> Program Studi S1 Gizi, Fakultas Kesehatan, Universitas Bumigora, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

### ABSTRACT

Ovarian cancer is the third leading cause of cancer death in Indonesia. The mechanism of cancer needs to be understood to create drugs that play a role in inhibiting the development of cancer cells. PARP is a prime protein in cancer cell development. PARP is a target of chemotherapy, namely through its inhibition by 3-aminobenzamide compounds. Treatment using natural ingredients is safer than using synthetic drugs. Breadfruit (*Artocarpus altilis*) is a plant that grows in Indonesia. It is efficacious because it contains many compounds used in the manufacture of various types of drugs. The PARP receptor (3KCZ) was examined for the value of binding affinity with the flavonoid derivative ligands contained in breadfruit (*Artocarpus altilis*) using the help of the software Pyrx version 0.8. The test results showed tamoxifen (-8 kcal/mol), quercetin (-8 kcal/mol), cyclocommunal (-9.6 kcal/mol), morusin (-6.7 kcal/mol), and cyclomulberrin (-9 kcal/mol) have a lower binding affinity value compared to 3-aminobenzamide (-6.6 kcal/mol) which is the native ligand of PARP. These results prove that the flavonoid-derived compounds in breadfruit can potentially act as PARP inhibitors in ovarian cancer cells.

### KEYWORDS:

Ovarian Cancer, PARP, Molecular Docking, 3-Aminobenzamide, Breadfruit

### ABSTRAK

Kanker ovarium merupakan kanker penyebab kematian ketiga terbesar di Indonesia. Mekanisme kanker sangat perlu dipahami untuk menciptakan obat yang berperan menghambat perkembangan sel kanker. PARP merupakan protein yang berperan penting pada perkembangan sel kanker. PARP telah terbukti dapat menjadi target kemoterapi, yaitu melalui penghambatannya oleh senyawa 3-aminobenzamide. Pengobatan menggunakan bahan alami lebih aman dibandingkan penggunaan obat sintetis. Sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan tumbuhan yang tumbuh di Indonesia yang berkhasiat karena mengandung senyawa yang dapat dimanfaatkan dalam pembuatan berbagai jenis obat. Reseptor PARP (3KCZ) dilihat nilai binding affinity dengan ligan turunan flavonoid yang terkandung pada sukun (*Artocarpus altilis*) menggunakan bantuan software pyrx versi 0,8. Hasil uji menunjukkan senyawa tamoxifen (-8 kcal/mol), quercetin (-8 kcal/mol), cyclocommunal (-9,6 kcal/mol), morusin (-6,7 kcal/mol), dan cyclomulberrin (-9 kcal/mol) memiliki nilai binding affinity yang lebih kecil dibandingkan dengan 3-aminobenzamide (-6,6 kcal/mol) yang merupakan native ligan dari PARP. Hasil ini membuktikan bahwa senyawa-senyawa turunan flavonoid pada sukun dapat berpotensi sebagai inhibitor PARP pada sel kanker ovarium.

### KATA KUNCI:

Kanker Ovarium, PARP, Molecular Docking, 3-Aminobenzamide, Sukun

### CORRESPONDING AUTHOR:

I Putu Bayu Agus Saputra  
iputubayuagussaputra@unizar.ac.id



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit yang prevalensinya terus meningkat di Indonesia. Salah satu jenis kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker ovarium. Menurut data

Global Cancer Statistics (Globocan) 2018, kanker ovarium menempati urutan kesepuluh kasus terbanyak di Indonesia dengan jumlah kasus baru sebanyak 14.896 kasus (Bray *et al.*, 2018). Kanker ovarium juga merupakan kanker penyebab kematian

ketiga di Indonesia, dengan angka kematian 4,3 per 100.000 (Mulawardhana *et al.*, 2021).

Kanker adalah istilah umum untuk sekelompok besar penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak normal dan dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan/atau menyebar ke organ lain (Gerner *et al.*, 2018). Pertumbuhan sel dan jaringan kanker terjadi secara tidak terkendali dan dapat terus tumbuh atau meningkat (Feng *et al.*, 2018, Zheng *et al.*, 2020). Enzim PARP memegang peran yang sangat penting dalam perkembangan sel kanker. Enzim ini berfungsi untuk mengoreksi kerusakan DNA, replikasi, dan transkripsi gen (Demény and Virág, 2021).

Poly (ADP-ribose) merupakan molekul yang terlibat dalam modifikasi posttranslasi untuk berbagai jalur persinyalan. Aktivitas molekul ini dikatalis oleh enzim *poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP) (Langelier *et al.*, 2018). Enzim PARP bekerja dengan mendeteksi kerusakan pada *single-strand* DNA (ssDNA) dan kemudian memperbaiki kerusakan pada DNA (DNA *repair*) dengan cara ikut terlibat dalam kompleks *base excisional repair* (BER) (Pavlova *et al.*, 2021, Morales *et al.*, 2014).

Keterlibatan PARP dalam perbaikan DNA menjadi suatu hal yang sangat krusial. Ketika terjadi kerusakan pada DNA, PARP akan menggunakan substrat NAD<sup>+</sup> untuk mensintesis ADP-ribose. Poly (ADP-ribose) kemudian diikat ke DNA yang rusak oleh PARP melalui ikatannya ke DNA di domain

katalitik pada residu triptofan, glisin, dan arginin. Proses ini memfasilitasi perbaikan DNA melalui pembentukan struktur kromatin dengan mengubah histon dan memberikan sinyal pada kompleks DNA *repair* sehingga situs DNA yang rusak dapat diperbaiki (Langelier *et al.*, 2018, Curtin and Sharma, 2015)

Tingginya kerusakan DNA sebanding dengan peningkatan PARP guna memperbaiki kerusakan tersebut. Dengan demikian, penghambatan kerja PARP dapat menyebabkan ketidakstabilan genomik, peningkatan kerusakan sel, dan berujung pada apoptosis. Berkaitan dengan hal tersebut, PARP menjadi salah satu kandidat target terapi untuk pengobatan kanker (Morales *et al.*, 2014). Baru-baru ini, inhibitor enzim PARP banyak digunakan dalam terapi pengobatan kanker, termasuk kanker ovarium (Mirza *et al.*, 2020). Penghambatan enzim PARP telah disetujui sebagai mekanisme untuk kemoterapi sehingga dapat menekan perkembangan sel kanker, bahkan telah terbukti berhasil menekan tumor payudara dan ovarium (Demény and Virág, 2021).

Penghambatan PARP membuka peluang dalam dunia kedokteran untuk terapi pengobatan kanker. Pemberian inhibitor PARP *3-aminobenzamide* atau disebut juga veliparib (ABT-888) secara oral dapat digunakan sebagai terapi obat untuk menghambat PARP. Obat ini secara signifikan dapat meningkatkan aktivitas perusakan DNA di berbagai penelitian model kanker, termasuk

kanker payudara, prostat, usus besar, dan glioma (Curtin and Sharma, 2015, Loibl *et al.*, 2018).

PARP dapat digunakan sebagai biomarker yang potensial untuk pengembangan model target obat kanker, terutama untuk pengembangan hubungan farmakokinetik dalam menghambat pertumbuhan tumor pada model tumor proklinis. Salah satunya adalah dengan pemanfaatan senyawa yang berasal dari alam untuk dikembangkan potensinya sebagai obat kanker. Pengobatan dengan menggunakan bahan alam memiliki nilai lebih yaitu mudah didapat dan lebih terjangkau (Loibl *et al.*, 2018). Penggunaan senyawa alami yang telah masuk dalam fase percobaan klini tahap 3 diantaranya kurkumin yang di kombinasikan dengan gemcitabine untuk terapi kanker pankreas, sedangkan turunan senyawa flavonoid quercetin dapat dipergunakan sebagai terapi kanker payudara, dan senyawa narigenin dapat digunakan sebagai terapi kanker prostat (Lin *et al.*, 2020).

Sukun merupakan salah satu tumbuhan yang hidup di Indonesia. Tanaman tradisional ini berkhasiat karena mengandung senyawa yang dapat dimanfaatkan dalam pembuatan berbagai jenis obat. Salah satu senyawa bioaktif yang terkandung dalam sukun yaitu flavonoid. Senyawa turunan flavonoid yang terkandung pada sukun antara lain *tamoxifen*, *cycloaltilisin 7*, *quercetin*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *artonin E*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *artocarpin*, *cyclocommunol*, dan *morusin* (Fitriah *et*

*al.*, 2018). Senyawa turunan flavonoid yang terkandung dalam sukun ini perlu dianalisis lebih lanjut mengenai kemampuannya untuk menjadi kandidat potensial untuk inhibitor pada PARP2.

Penelitian ini dilakukan secara molecular docking untuk mendapatkan kandidat senyawa yang sesuai untuk dapat menjadi kandidat obat. Metode *molecular docking* dapat dimanfaatkan untuk melihat besaran energi yang terbentuk dari interaksi turunan senyawa flavonoid pada sukun dengan reseptor yaitu PARP, sehingga di harapkan senyawa yang didapatkan dapat dilanjutkan ke uji invitro dan invivo.

## **METODE**

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *molecular docking*, yaitu dengan cara mengikatkan ligan ke protein target dan mengamati besaran energi dan interaksi yang terbentuk antara senyawa ligan dengan protein. Sebelum melakukan *molecular docking*, senyawa dan protein harus disiapkan terlebih dahulu.

### ***Protein/Makromolekul***

Protein yang menjadi target dalam penelitian ini adalah PARP. Struktur PARP (GDP: 3KCZ) diperoleh dari *database* Protein Data Bank (PDB) ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) menggunakan metode kristalografi sinar-X untuk menentukan struktur 3KCZ dan memiliki resolusi 2.00 Å (Karlberg *et al.*, 2010). Berdasarkan data yang diperoleh, struktur PARP terdiri dari dua rantai yaitu rantai A dan rantai B.

Masing-masing rantai mengandung ligan penghambat yaitu 3-aminobenzamide yang memiliki nama lain veliparib. Sebelum *docking* dilakukan, struktur PDB PARP disiapkan terlebih dahulu menggunakan bantuan aplikasi Pymol. Sebutkan sumber situsnya untuk semua software yang digunakan.

### **Senyawa Ligan**

Senyawa ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *3-aminobenzamide*, inhibitor PARP yang telah digunakan secara luas untuk terapi kanker. Sebagai ligan uji, digunakan 11 senyawa turunan flavonoid yang ada pada sukun, yaitu *tamoxifen*, *cycloaltilisin 7*, *quercetin*, *cyclomorusin*, *cyclocommunol*, *artocarpin*, *isocyclomulberrin*, *morusin*, *artonin E*, *cyclomulberrin*, dan *cycloaltilisin*.

Senyawa ligan yang digunakan dianalisis terlebih dahulu. Analisis *Lipinski's Rule of Five* dari senyawa ligan dilakukan menggunakan Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>). Pemeriksaan penyerapan pada usus manusia juga dilakukan untuk mengetahui kemampuan suatu senyawa dapat diserap. Pemeriksaan ini dilakukan dengan bantuan prediksi PREADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>). Ligan yang terkumpul kemudian dipreparasi menggunakan perangkat lunak Avogadro (<https://avogadro.cc/>) (Snyder and Kucukkal, 2021). Bagaimana prosedur preparasi? Perlu disebutkan supaya pembaca dapat melakukan pengulangan.

### **Molecular docking**

*Molecular docking* 11 jenis senyawa ke protein PARP dilakukan menggunakan software PyRx v.0.8 (<https://pyrx.sourceforge.io/downloads>) (Trott and Olson, 2010). Area target pengikatan molekul adalah Center X: 19.72537, Y: 3,07881, Z: 20.2688, dan Dimensions X: 11.7408, Y: 6.7349, Z: 9.1157. Lokasi ini merupakan area pengikatan *native ligand 3-aminobenzamide*, inhibitor PARP yang telah lulus pengujian fase 3 dan telah digunakan secara luas. Situs aktif ikatan pada PARP2 dilihat dengan Computed Atlas of Surface Topography of Proteins (CASTP) ([sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?3kcz](https://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?3kcz)) (Tian et al., 2018). Hasilnya kemudian divisualisasi dan dianalisis menggunakan PyMol 2.5 (<https://pymol.org/2/>) dan Discovery Studio R17 (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>). Hasil visualisasi kemudian diidentifikasi residu asam amino yang berikatan dengan senyawa ligan.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil analisis pada Tabel 1 hasil *Human Intestine Absorption* (HIA), senyawa *tamoxifen* memiliki nilai HIA tertinggi dibandingkan dengan ligan uji lainnya. Senyawa dengan nilai HIA terendah yaitu *quercetin*. Senyawa turunan flavonoid pada sukun cenderung memiliki nilai HIA yang tinggi (>88%). Nilai HIA merupakan nilai kemampuan penyerapan suatu senyawa oleh organ usus halus manusia. Semakin tinggi nilai HIA menunjukkan

bahwa semakin besar senyawa terserap dan dapat dipergunakan oleh tubuh (Gleeson and McCartney, 2019).

Senyawa *3-aminobenzamide*/ veliparib (ABT-888) merupakan inhibitor yang digunakan sebagai penghambat PARP pada terapi kanker (Boussios *et al.*, 2020).

Hasil pengujian *binding affinity* senyawa *3-aminobenzamide* yang diikatkan dengan PARP2 menunjukkan angka sebesar -6,6 kkal/mol. Terdapat lima senyawa potensial sebagai inhibitor PARP yang

nilai *binding affinity*nya lebih kecil dari senyawa *3-aminobenzamide*, yaitu *tamoxifen*, *quercetin*, *cyclocommunal*, *morusin*, dan *cyclomulberrin*.

Dengan demikian, kelima senyawa ini memerlukan energi yang lebih sedikit dibandingkan *3-aminobenzamide* untuk berikatan dengan PARP.

Semakin rendah nilai *binding affinity* dari hasil docking maka tingkat kesetabilan ikatan molekul antara ligan dengan reseptor akan semakin baik (stabil), dan ikatan yang terbentuk akan semakin besar (Das *et al.*, 2021).

**Tabel 1. Profi Hasil Molecular Docking, HIA, dan Analisis Lipinski's Rule of Five Senyawa Turunan Flavonoid**

No	Ligan	Formula Molekul	HIA (%)	Da	H-Donor	H-Akseptor	LogP	Binding affinity (kkal/mol)
1	<i>Tamoxifen</i>	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> NO	97,20	388	2	2	4,28	-8
2	<i>3-Aminobenzami-de (ABT-888)*</i>	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	94,74	136	2	1	0,32	-6,6
3	<i>Cycloaltilisn 7</i>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	94,68	406	2	5	5,71	-6
4	<i>Quercetin</i>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	63,48	302	5	7	2,01	-8
5	<i>Cyclomorusin</i>	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	94,75	418	2	6	4,99	-0,8
6	<i>Cyclocommunal</i>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	90,61	352	3	6	3,51	-9,6
7	<i>Artocarpin</i>	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	92,74	436	3	6	5,82	-4,5
8	<i>Isocyclomulberrin</i>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	92,48	420	3	6	5,02	0
9	<i>Morusin</i>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	92,47	420	3	6	5,33	-6,7
10	<i>Artonin E</i>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	88,43	436	4	7	5,03	1,8
11	<i>Cyclomulberrin</i>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	92,47	420	3	6	5,02	-9
12	<i>Cycloaltilisn</i>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub>	92,47	450	3	7	5,03	-3,7

Keterangan: \**native ligand*. HIA= *Human Intestine Absorption*. Da= dalton

*Binding affinity* mencerminkan energi yang dibutuhkan untuk berikatan dengan reseptor PARP2. Semakin kecil nilai *binding affinity* yang dihasilkan maka kemungkinan suatu senyawa dapat berikatan dengan reseptor akan semakin besar. Besaran energi *binding affinity* pada hasil *molecular docking* dapat dijadikan acuan untuk membandingkan

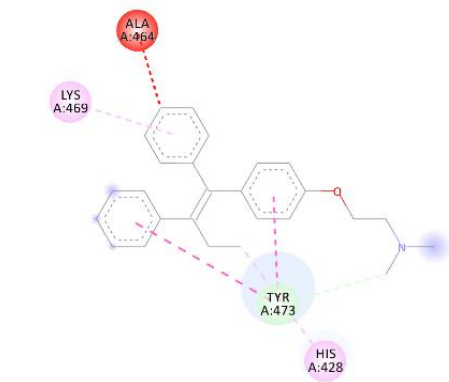
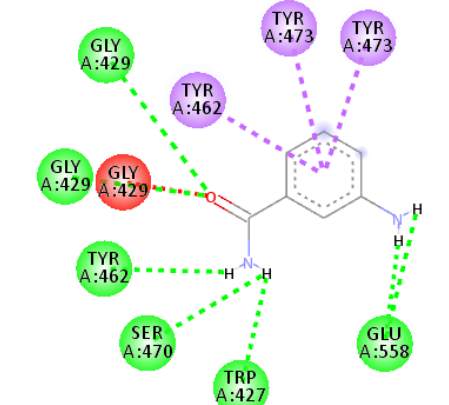
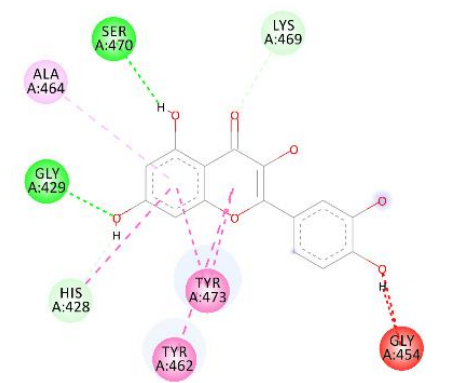
besaran energi yang dihasilkan dari masing-masing senyawa (Hosseini *et al.*, 2021, Torres *et al.*, 2019).

Ikatan antara reseptor PARP2 dengan inhibitor *3-aminobenzamide* pada Tabel 1 menunjukkan afinitas yang rendah. Gambaran interaksi antar keduanya ditampilkan pada Tabel 2. Interaksi residu TYR473 dengan cincin imidazole membentuk ikatan pi-alkyl, sedangkan ikatan residu

GLU558 dengan atom H pada ujung cincin imidazole membentuk dua ikatan hidrogen. Residu tulang punggung GLY429 juga membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa *3-aminobenzamide*. Selain itu residu TYR462 membentuk interaksi dengan substituen amina siklik (prolin) pada cincin

*benzamidie* ke residu tulang punggung GLY429. Atom N-2 pirolidin pada *3-aminobenzamide* dapat berhubungan dengan reseptor PARP di luar siklus katalitik. Residu SER470 dan TRP427 membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa *3-aminobenzamide* (Karlberg *et al.*, 2010).

**Tabel 2. Interaksi senyawa-senyawa turunan flavonoid dengan enzim PARP**

No.	Nama Senyawa	Visualisasi Molekul	Interaksi Molekul
1	<i>Tamoxifen</i>		ALA464, LYS469, TYR473
2	<i>3-Aminobenzamide (native ligand)</i>		TYR473, GLU558, TRP427, SER470, TYR462, GLY429
3	<i>Quercetin</i>		LYS469, SER470, ALA464, GLY429, HIS428, TYR473, TYR462, GLY454

No.	Nama Senyawa	Visualisasi Molekul	Interaksi Molekul
4	<i>Cyclocommunal</i>		HIS428, TYR473, GLY429, SER470, ASN557, GLU558, LYS469, ALA464, PHE463, TYR462, GLN324, SER328, GLY454, MET456, TYR455, SER430
5	<i>Morusin</i>		ALA464, PHE463, TYR473, TYR462, TYR455, HIS428, GLY429, TRP427
6	<i>Cyclomulberrin</i>		LYS469, ALA464, SER470, GLY429, TYR473, HIS428

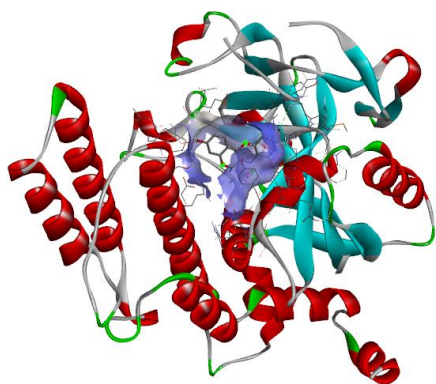
Senyawa *tamoxifen* (Tabel 1) pada sukun memiliki nilai *binding affinity* yang lebih kecil dibandingkan dengan *native ligand* PARP, *3-aminobenzamide*. Hasil ini menunjukkan energi yang dibutuhkan *tamoxifen* untuk berikatan dengan protein PARP lebih rendah. Berdasarkan hasil visualisasi interaksinya pada Tabel 2, interaksi antara PARP dengan *tamoxifen* terjadi melalui ikatan

hidrogen pada residu TYR473 yang mengikat dua cincin benzene pada *tamoxifen*. Selain itu *tamoxifen* juga berikatan pada residu ALA464 dan LYS469.

Sama halnya dengan *tamoxifen*, energi yang diperlukan oleh *quercetin* untuk berikatan dengan PARP lebih rendah dibandingkan dengan *3-aminobenzamide*. Senyawa *quercetin* akan membentuk dua ikatan hidrogen pada residu

SER470 dan GLY429. *Quercetin* juga membentuk dua ikatan karbon-hidrogen pada residu LYS469 dan HIS428.

Nilai *binding affinity* yang rendah dari *cyclocommunal* didukung oleh interaksi yang terbentuk dari ikatan PARP dengan *cyclocommunal* (Tabel 2). Interaksi ini terbentuk melalui ikatan hidrogen pada residu SER470, ASN557, dan MET456. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang kuat sehingga dapat berkontribusi dalam besaran energi yang terbentuk. Residu TYR473 pada PARP berikatan dengan cincin benzene *cyclocommunal* membentuk ikatan pi-pi, sedangkan residu ALA464 membentuk ikatan Pi-Alkyl, Gambar 1 menunjukkan bahwa protein PARP2 dapat mengikat senyawa *cyclocommunal* pada sisi aktif protein, senyawa *cyclocommunal* mendapatkan nilai binding affinitas paling rendah jika dibandingkan dengan senyawa lainnya.



**Gambar 1.** Interaksi antara PARP dengan *cyclocommunal*.

Senyawa *morusin* pada sukun mampu membentuk interaksi dengan PARP melalui ikatan pi-pi antara residu TYR473 dan TYR462 dengan cincin

benzene pada senyawa *morusin*. Ikatan pi-alkyl terbentuk antara senyawa *morusin* dengan residu TYR455, PHE463, dan ALA464 pada PARP.

Senyawa turunan flavonoid pada sukun yang juga menghasilkan nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan *3-aminobenzamide* adalah *cyclomulberrin*. Interaksi yang terbentuk antara senyawa *cyclomulberrin* dengan PARP yaitu berupa ikatan pi-pi pada residu TYR473, ikatan hidrogen pada residu SER470, dan ikatan pi-alkyl pada residu LYS469 dan HIS428.

Penelitian insilico yang dilakukan secara komputasi yang memanfaatkan database protein (PDB) dan database senyawa kimia untuk melihat interaksi senyawa kandidat obat yaitu turunan senyawa flavonoid pada sukun yang diikatkan dengan reseptor PARP pada sel target, sehingga memerlukan penelitian lanjutan secara *invivo* dan *vitro*.

Diharapkan hasil dari penelitian ini menjadi acuan dasar untuk pengembangan senyawa sukun untuk dapat dikembangkan menjadi kandidat obat kanker.

## SIMPULAN DAN SARAN

Senyawa-senyawa turunan flavonoid yang terkandung pada sukun yaitu *tamoxifen*, *quercetin*, *cyclocommunal*, *morusin*, dan *cyclomulberrin* secara *molecular docking* menghasilkan nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan *native ligand* (*3-aminobenzamide*) dalam proses pengikatannya



dengan enzim PARP sehingga senyawa-senyawa ini dapat menjadi kandidat potensial dalam pembuatan obat untuk terapi kanker ovarium.

## DAFTAR PUSTAKA

- Boussios, S., Karihtala, P., Moschetta, M., Abson, C., Karathanasi, A., Zakynthinakis-Kyriakou, N., Ryan, J.E., Sheriff, M., Rassy, E., and Pavlidis, N. 2020. Veliparib in ovarian cancer: a new synthetically lethal therapeutic approach. *Invest New Drugs*. 38. Pp:181-93.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68. Pp: 394-424.
- Curtin, N.J. 2005. PARP inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Mol Med*. 7(4). Pp:1-20.
- Das, P., Majumder, R., Mandal, M., and Basak, P. 2021. In-Silico approach for identification of effective and stable inhibitors for COVID-19 main protease (Mpro) from flavonoid based phytochemical constituents of *Calendula officinalis*. *J Biomol Struct Dyn*. 39 (16). Pp: 6265-80.
- Demény, M.A. and Virág, L. 2021. The PARP enzyme family and the hallmarks of cancer part 1. Cell intrinsic hallmarks. *Cancers (Basel)*.13 (9). p: 2042.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., and Ren, G. 2018. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 5 (2). Pp: 77-106.
- Fitriah, A., Holil, K., Syarifah, U., Fitriyah, dan Utomo, D. 2018. In silico approach for revealing the anti-breast cancer and estrogen receptor alpha inhibitory activity of *Artocarpus altilis*. *AIP Conference Proceedings*. 070003.
- Gerner, E.W., Bruckheimer, E., and Cohen, A. 2018. Cancer pharmacoprevention: Targeting polyamine metabolism to manage risk factors for colon cancer. *J Biol Chem*. 293 (48). Pp:18770-8.
- Gleeson, J.P. & McCartney, F. 2019. Striving towards the perfect in vitro oral drug absorption model. *Trends Pharmacol Sci*. 40 (10). Pp: 720-4.
- Hosseini, M., Chen, W., Xiao, D. & Wang, C. 2021. Computational molecular docking and virtual screening revealed promising SARS-CoV-2 drugs. *Precis Clin Med*. 4 (1). Pp: 1-16.
- Karlberg, T., Hammarström, M., Schütz, P., Svensson, L., and Schüler, H. 2010. Crystal structure of the catalytic domain of human PARP2 in complex with PARP inhibitor ABT-888. *Biochemistry*, 49 (6). Pp: 1056-8.
- Langelier, M.F., Eisemann, T., Riccio, A.A., and Pascal, J.M. 2018. PARP family enzymes: regulation and catalysis of the poly (ADP-ribose) posttranslational modification. *Curr Opin Struct Biol*.53. Pp: 187-98.
- Lin, S.R., Chang, C.H., Hsu, C.F., Tsai, M.J., Cheng, H., Leong, M.K., Sung, P.J., Chen, J.C., and Weng, C.F. 2020. Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidence. *Br J Pharmacol*. 177. Pp: 1409-23.
- Loibl, S., O'shaughnessy, J., Untch, M., Sikov, W. M., Rugo, H.S., Mckee, M.D., Huober, J., Golshan, M., Von Minckwitz, G. and Maag, D.J. 2018. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 19 (4). Pp: 497-509.
- Mirza, M., Coleman, R., González-Martín, A., Moore, K., Colombo, N., Ray-Coquard, I. & Pignata, S. 2020. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol*. 31 (9). Pp: 1148-59.
- Morales, J., Li, L., Fattah, F. J., Dong, Y., Bey, E. A., Patel, M., Gao, J. & Boothman, D. 2014. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 24(1).Pp: 15-28.
- Mulawardhana, P., Hartono, P., Nugroho, H. and Ayuningtyas, A.J. 2021. Death of 43 Indonesian women with ovarian cancer: A case series. *Int J Surg Case Rep*. 78. Pp: 391-6.
- Pavlova, A.V., Kubareva, E.A., Monakhova, M.V., Zvereva, M.I. and Dolinnaya, N.G. 2021.

- Impact of G-Quadruplexes on the Regulation of Genome Integrity, DNA Damage and Repair. *Biomolecules*. 11 (9). p: 1284.
- Snyder, H.D. and Kucukkal, T.G. 2021. Computational Chemistry Activities with Avogadro and ORCA. *J. Chem. Educ.* 98 (4). Pp: 1335-41.
- Tian, W., Chen, C., Lei, X., Zhao, J., and Liang, J. 2018. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Res.* 46 (W1). Pp: W363-7.
- Torres, P. H., Sodero, A. C., Jofily, P. and Silva-Jr, F.P. 2019. Key topics in molecular docking for drug design. *Int J Mol Sci.* 20 (18). Pp: 4574.
- Trott, O. and Olson, A. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 31 (2). Pp: 455-61.
- Zheng, F., Zhang, Y., Chen, S., Weng, X., Rao, Y., and Fang, H. 2020. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother.* 123: 109661.