

## **LITERATURE REVIEW : Uji Molekular Docking Senyawa Osimertinib Beserta Turunannya Terhadap Reseptor Tirosin kinase Pada kanker Paru-Paru**

Andi Khuswatun Khazanah Ishak<sup>1</sup>, Aminah<sup>2</sup>, Dewi Yuliana<sup>2\*</sup>  
<sup>1,2,3</sup>Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan

\*Corresponding author:

Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan

Email: [dewi.yuliana@umi.ac.id](mailto:dewi.yuliana@umi.ac.id)

### **ABSTRACT**

Lung cancer is all malignancy in the lung, including malignancy originating from the lung itself (primary). In clinical terms, what is meant by primary lung cancer is a malignant tumor originating from the bronchial epithelium. Current anti-lung cancer therapy has the goal of inhibiting the activity of EGFR. One of the substances that inhibits the action of EGFR is Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). Osimertinib has the potential to inhibit the phosphorylation of cells containing EGFR mutations. This review article aims to determine the ability of osimertinib compounds and their derivatives as lung cancer therapeutic agents against tyrosine kinase receptors using the molecular docking method. The research method used is literature review using two databases, namely Pubmed and Google Scholar for the last 10 years from 2013-2023. And the results obtained are that Osimertinib can be used as a lung cancer therapeutic agent against tyrosine kinase receptors.

**Keywords:** : Osimertinib; Lung Cancer; Tyrosine Kinase Inhibitor; EGFR; Docking Molecular

### **ABSTRAK**

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus. Terapi anti kanker paru pada saat ini memiliki tujuan menghambat aktivitas dari EGFR. Salah satu substansi yang menghambat kerja dari EGFR adalah Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). Osimertinib berpotensi menghambat fosforilasi sel yang mengandung mutasi EGFR. Review artikel ini bertujuan untuk menentukan kemampuan senyawa osimertinib dan turunannya sebagai agen terapi kanker paru-paru terhadap reseptor tirosin kinase menggunakan metode molekular docking. Metode penelitian yang dilakukan yaitu literature review menggunakan dua database yaitu Pubmed dan Google Scholar 10 tahun terakhir dari tahun 2013-2023. Dan hasil yang didapatkan yaitu osimertinib dapat digunakan sebagai agen terapi kanker paru-paru terhadap reseptor tirosin kinase.

**Kata kunci:** Osimertinib; Kanker Paru; Molekular Docking; Tirosin Kinase; EGFR

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang terjadi akibat sel-sel dalam tubuh yang tumbuh di luar kendali. Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung hampir 10 juta kematian pada tahun 2020 atau hampir satu dari enam kematian akibat kanker. Menurut data WHO menyebutkan bahwa penyebab paling umum kematian akibat kanker pada tahun 2020 adalah kanker paru dengan jumlah sebanyak 1,80 juta kematian [1]. Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus). Secara histopatologik, kanker paru diklasifikasikan menjadi 3 kategori utama yaitu kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) sekitar 75% dari seluruh kasus, kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) sekitar 20% dan tipe campuran (*mixed type*) sekitar 5% [2].

Terapi anti kanker paru pada saat ini memiliki tujuan menghambat aktivitas dari EGFR. Salah satu substansi yang menghambat kerja dari EGFR adalah *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI). *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) merupakan kelompok agen farmakologis yang mengganggu jalur transduksi sinyal protein kinase [3]. TKI adalah molekul kecil yang berkompetisi dan mencegah ikatan adenosin trifosfat (ATP) ke regio tirosin kinase intraselular. Kompetisi ini dapat menyebabkan regresi tumor melalui peningkatan apoptosis dan inhibisi proliferasi seluler dan angiogenesis [4].

Perkembangan reseptor tirosin kinase (TKI) yang menargetkan mutasi EGFR yang sensitif terhadap TKI telah mendorong evolusi terapi kanker paru-paru bukan sel kecil (non-small cell lung cancer/NSCLC) [5]. Gefitinib merupakan salah satu TKI generasi pertama yang mengawali pengobatan dengan tepat sasaran bagi pasien kanker [6]. Meskipun TKI generasi pertama menunjukkan efek terapeutik yang menjanjikan, akan tetapi sekitar 50–60% tumor menjadi resisten terhadap TKI melalui mekanisme yang melibatkan mutasi T790M yang didapat [7].

TKI generasi kedua seperti afatinib dan dacomitinib berhasil mengatasi masalah resistensi obat, tetapi sebagai inhibitor multi-target. TKI ini juga bertindak melawan EGFR tipe liar (*wild-type*), sehingga menyebabkan efek samping yang lebih banyak. Selain itu, dosis terapeutik mereka untuk melawan EGFR T790M melebihi dosis maksimum yang dapat ditoleransi, yang mengurangi kepatuhan terhadap pengobatan [8]. Oleh karena itu, TKI generasi ketiga dikembangkan dengan selektivitas yang lebih baik dan efek samping yang dapat diatasi. Pada tahun 2019, osimertinib sebagai TKI generasi ketiga, diindikasikan oleh Panduan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) untuk NSCLC sebagai obat lini pertama melawan NSCLC dengan mutasi EGFR sensitif TKI dan T790M [9].

Mutasi EGFR umum pada NSCLC termasuk mutasi pada ekson 19 dan 21. Mutasi EGFR yang tidak umum adalah kelompok sisa yang heterogen pada ekson 18 hingga 21 yang mencakup sekitar 20% mutasi EGFR terkait kanker. Mutasi-mutasi ini merupakan kontributor penting bagi perkembangan dan kambuhnya kanker [10].

Osimertinib awalnya disebut AZD9291 adalah inhibitor EGFR yang kuat dan selektif serta merupakan TKI generasi ketiga. Osimertinib adalah anggota dari keluarga aminopirimidin, di mana salah satu atom hidrogen aminonya digantikan dengan kelompok 2-metoksi-4-2(dimetilamino)etilamino-5-akrilamidofenil. Osimertinib berikatan kovalen dengan berbagai jenis EGFR yang memiliki mutasi pada C797 tanpa efek pada EGFR tipe liar (*wild-type*) [11]. Osimertinib berikatan secara ireversibel melalui ikatan kovalen asam amino C797 dengan bentuk mutan tertentu dari EGFR (L858R, delesi ekson 19 dan mutan ganda yang mengandung T790M) pada konsentrasi sekitar sembilan kali lebih rendah daripada pada EGFR tipe liar. Kemudian, beberapa jalur hilir, seperti RAS/RAF/MAPK dan PI3K/AKT, yang mengatur berbagai proses seluler, termasuk sintesis DNA dan proliferasi, dapat dihambat. Dengan demikian, osimertinib berfungsi sebagai penghambat tirosin kinase generasi ketiga yang baru dan selektif untuk menargetkan mutasi EGFR T790M [12].

Rational Drug Design (RRD) memfasilitasi dan mempercepat proses rancangan obat, yang melibatkan berbagai metode untuk mengidentifikasi senyawa baru. Salah satu contoh metode yang digunakan adalah penambatan molekul dengan reseptor atau sering disebut dengan *molecular docking*. Reseptor disini merupakan sisi aktif dari kerja obat yang berperan terhadap efek farmakologi. Penambatan (*Docking*) adalah proses dimana dua molekul dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D [13].

*Docking* dapat mengidentifikasi suatu senyawa baru untuk kepentingan dalam bidang terapeutik yang memungkinkan untuk memprediksi interaksi antara protein target dan ligan pada tingkat molekuler,serta menggambarkan hubungan antara struktur-aktivitas. Pemanfaatan studi *molecular docking* memungkinkan dalam mengurangi biaya dan meningkatkan peluang untuk menemukan kandidat obat baru yang diinginkan, sehingga penemuan obat baru dapat dilakukan lebih efisien [14].

Fungsi dari *docking* adalah mencakup pembuatan konformasi ligan-protein yang disebut “posisi/pose” yang mungkin pada kantung ikatan protein. Secara umum program docking melakukan proses pencarian posisi dengan pola ligan yang fleksibel dan protein yang kaku. Setiap posisi dievaluasi (dinilai) berdasarkan bentuk dan karakteristik seperti elektrostatik untuk menemukan posisi yang paling disukai [15]. Tujuan penelitian ini adalah untuk

mengetahui senyawa Osimertinib beserta turunannya terhadap reseptor tirosin kinase berpotensi sebagai agen terapi kanker paru-paru berdasarkan hasil *molecular docking*.

## METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan yaitu Literature review menggunakan dua database yaitu Pubmed dan Google Scholar 10 tahun terakhir dari tahun 2013-2023. Adapun kata kunci pada Pubmed “*Molecular docking test of osimertinib compounds and their derivatives against tyrosine kinase receptors in lung cancer*” dan untuk Google scholar “Uji molekular docking senyawa osimertinib beserta turunannya terhadap reseptor tirosin kinase pada kanker paru-paru”. Pencarian jurnal dilakukan pada bulan juni-juli 2023. Penelitian ini mendapatkan 10 jurnal yang sesuai kata kunci..

## HASIL DAN DISKUSI

### A. Metode Docking

1. Rigid Ligand dan Rigid Receptor. Metode ini melibatkan objek yang kaku dari ligand dan reseptor dengan ruang pencarian terbatas menggunakan 3 derajat kebebasan translasi dan rotasi. Metode docking ini melibatkan ligand yang fleksibel yang dinamakan sesuai dengan rangkaian konformasi ligand yang telah dihitung sebelumnya dan juga dapat memungkinkan adanya tumpang tindih antara ligand dan protein [16]. Kompleks ligand dan reseptor menggunakan algoritma kimia dan geometri yang dapat dinilai berdasarkan kesesuaian struktural dan kesamaan farmakofor [17].
2. Flexible Ligand dan Rigid Receptor. Sistem ini menampilkan molekul dengan parameter kecocokan yang diinduksi secara alami. Penting untuk menilai fleksibilitas atom dan ligan, baik ligan maupun reseptor mengubah konformasinya untuk membentuk kompleks yang tepat dengan energi terendah. Namun, ketika reseptor fleksibel, maka energinya menjadi terlalu tinggi. Meskipun begitu, sistem ini umumnya digunakan sebagai pertimbangan antara kemampuan dan waktu yang digunakan oleh ligan yang fleksibel dan reseptor yang kaku saat melakukan *docking*. Hampir semua program *docking* telah menggunakan metode ini, seperti AutoDock dan Flex [18].
3. Flexible Ligand dan Flexible Receptor. Metode terakhir dari flexible *docking* mengasumsikan bahwa protein tidak berperilaku pasif selama fase pengikatan dan, oleh karena itu, menganggap protein target fleksibel seperti halnya ligan. Ada banyak metode *docking* fleksibel yang telah dikembangkan selama bertahun-tahun dengan beberapa

berfokus pada model pengikatan yang diinduksi dan yang lainnya berfokus pada pemilihan konformasi [19].

## B. Jenis Docking

Docking molekuler menggunakan algoritma pencarian seperti algoritma genetika, algoritma berbasis fragmen, algoritma berbasis fragmen dan dinamika molekuler. Selain semua ini, ada beberapa alat seperti DOCK, GOLD, Flex dan ICM yang terutama digunakan untuk simulasi docking dengan hasil yang tinggi. Ada juga beberapa jenis prosedur molekuler *docking* yang terkait dengan ligan atau target yang bisa fleksibel atau kaku berdasarkan tujuan simulasi *docking*[20]. Fleksibilitas molekul protein-ligan dan mutual adaptasi ligan dengan reseptornya penting untuk mengetahui pengikatan ligan dan fungsi protein. Salah satu tantangan dalam docking molekuler adalah memperhitungkan adaptasi dalam perhitungan docking.

Penelitian ini menggunakan perangkat keras Laptop Hp 14s-dq0xx dengan spesifikasi processor Intel(R) Celeron(R) N4120 CPU @ 1.10GHz 1.10 GHz, Ram 4,00 GB, 64-bit operating system, x64-based Processor, windows 10 Home.

Adapun software yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain Marvin, database Protein Data Bank (PDB), Discovery Studio Visualizer v20.1.0.19295, Paket Autodock Tools yang terdiri dari Python 3.2 dan MGLTools 1.5.7 (Scripps Research Institute), Avogadro, Autodock Vina, dan Sistem Operasi Windows 10.

## C. Langkah-Langkah Pendocking

Pada proses molecular docking diawali dengan penyiapan reseptor yang akan digunakan. Pada tahap ini, reseptor struktur makromolekul yang digunakan dapat diunduh dari PDB dengan situs <https://www.rcsb.org>. Pada penelitian ini menggunakan reseptor tirosin kinase dengan kode PDB : 6LUD. 6LUD merupakan struktur kristal EGFR (L858R/T790M/C797S) dalam kompleks Osimertinib yang memiliki 329 residu asam amino dengan resolusi 2,05 Å yang ditemukan pada homo sapiens dan memiliki 1 ligan alami yaitu *N-(2-([2-dimethylamino]ethyl)(methyl)amino)-4-methoxy-5-([4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino)phenyl)prop-2-enamide*. Ligan osimertinib diunduh dari pubchem kemudian di paste kedalam software MarvinSketch dan disimpan dalam format .pdb. Untuk ligan uji, digambar strukturnya menggunakan program MarvinSketch. Setelah itu, ligan di preparasi menggunakan program Autodock Tools.

Selanjutnya preparasi ligan dan reseptor. Sebelum di preparasi, reseptor 6LUD di pisahkan air dan ligannya menggunakan aplikasi Discovery Studio Visualizer. Discovery Studio Visualizer dipakai untuk menghapus ikatan protein dari ligan yang terikat di

dalamnya dan membuang molekul air kemudian disimpan dalam ekstensi pdb. Preparasi reseptor dilakukan dengan menghilangkan molekul air yang bertujuan untuk menyisakan asam amino pada protein target sehingga pada saat proses *docking* berlangsung, yang berinteraksi nantinya hanya senyawa uji dengan asam amino [21]. Molekul air ini harus dihilangkan karena dapat memperpanjang durasi simulasi docking. Berkas reseptor di preparasi menggunakan software Autodock Tools untuk menambah ikatan hidrogen dan penambahan muatan setelah itu di gabung dan diikat dengan ligan yang digunakan untuk dimasukkan kedalam grid box. Ligan osimertinib di preparasi menggunakan Autodock Tools dengan mengubah ikatan aktif menjadi tidak berotasi. Berkas ligan disimpan dengan format .pdbqt.

Pembuatan *grid box* yang menutupi ikatan ligan dengan reseptor sebagai validasi *docking*. Hasil data yang diperoleh dalam pembuatan grid box berupa *spacing* dengan satuan *angstrom*, nilai *center grid box* (x,y,z) dan ukuran (x,y,z). Kemudian data tersebut disimpan kedalam notepad dengan nama file conf.txt yang menjadi dasar ketika akan menjalankan *docking* menggunakan Autodock vina dan comman prompt window. Penambatan protein pada ligan digunakan untuk mencari konformasi 3D ligan terhadap reseptor dengan melihat besaran grid box dan pusat massa dari tempat ikatan dalam satuan *angstrom* [22]. Nilai konformasi 3D dinyatakan dengan nilai RMSD.

Tahap selanjutnya, yaitu validasi metode *molecular docking*. Dalam *molecular docking* proses ini dilakukan dengan tujuan untuk memastikan kepastian proses molekular *docking*. Diujikan dengan melakukan docking ligan natif dari reseptornya terhadap protein target. Dalam validasi metode *molecular docking* parameter keberhasilannya ditentukan oleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Proses validasi metode *molecular docking* ini dikatakan valid apabila memiliki nilai  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ . Nilai RMSD menunjukkan perbandingan konformasi antara ligan alami (*native ligand*) hasil *docking* dengan konformasi native ligand hasil pengukuran kristalografi [23]. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa penyimpangan kesalahan dalam melakukan *docking* kecil. Untuk energi bebas ikatan berguna untuk menggambarkan bagaimana pengikatan ligan uji terhadap reseptor. Jika semakin rendah nilai energi bebas ikatannya, maka ikatan ligan dengan reseptor akan semakin stabil [24].

Selanjutnya, dilakukan proses *docking* molekular antara senyawa osimertinib beserta turunannya dengan reseptor EGFR-TKI. Proses ini dilakukan menggunakan aplikasi Autodock Vina. Dalam *molecular docking*, parameter pertama yang dilihat dari hasil docking adalah energi afinitas ( $\Delta G$ ). Energi afinitas menunjukkan seberapa kuat ikatan yang

terjadi antara protein dan ligan. Afinitas yang baik berupa nilai  $\Delta G$  yang semakin negatif (rendah). Afinitas yang rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut memerlukan sedikit energi ketika pengikatan, sehingga dapat dikatakan bahwa afinitas yang rendah menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi yang lebih besar untuk berinteraksi dan membentuk ikatan yang kuat dengan protein target [25]. Pada penelitian ini, nilai energi afinitas yang besar ditunjukkan oleh osimertinib-br (-7.9 Kcal/Mol). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa osimertinib-br memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor 6LUD. Sehingga senyawa osimertinib dengan bromine terbukti secara aktif terapeutik sebagai anti kanker paru-paru secara komputasi (**Tabel 1**).

Visualisasi molekular docking dilakukan dengan menggunakan software *Discovery Studio Visualizer*. Tujuannya untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor. Diantaranya interaksi hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik. Interaksi-interaksi tersebut mempengaruhi nilai energi ikatan [26]. Interaksi hidrogen merupakan interaksi antara atom hidrogen dengan atom elektronegatif donor dengan atom elektronegatif lain yang berperan sebagai reseptor yang berikatan secara kovalen. Terbentuknya ikatan hidrogen antara suatu ligan dengan asam amino menandakan adanya interaksi molekular secara spesifik. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang terbentuk antara molekul non polar dari asam amino reseptor dengan atom dari ligan. Dengan hasil bahwa interaksi hidrofobik yang baik dapat meningkatkan afinitas obat dan meningkatkan efek dari obat [27]. Kemudian dapat diketahui juga jumlah ikatan residu asam amino yang menandakan bahwa semakin banyak ikatan yang terbentuk, maka ikatan dengan reseptor dikatakan baik dan stabil [28].

#### D. Riset Penelitian

Pada review jurnal yang dilakukan analisa terhadap 10 jurnal yang membahas senyawa osimertinib berpotensi sebagai obat antikanker paru-paru. Berdasarkan hasil penelitian (Torres,Puentes & Amador, 2021) osimertinib diidentifikasi memiliki afinitas yang signifikan pada ligan alami dengan EGFR yang bermutasi. Oleh karena itu, sangat menjanjikan untuk pengobatan kanker paru-paru non-sel kecil dan tahapan perkembangannya yang berkontribusi terhadap masalah resistensi yang diperoleh dan profil keamanan sehubungan dengan pengobatan farmakologis saat ini dan merupakan kemajuan pengobatan presisi dari pendekatan komputasi dalam pengobatan kanker paru-paru.

Pada penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh (Mishiro Kenji *et al*, 2022) dengan melakukan pengujian genetik untuk memilih pasien yang dapat menggunakan osimertinib dengan mengembangkan probe pencitraan nuklir untuk mendeteksi mutasi

EGFR. Mereka merancang dan mensintesis i-osimertinib dan br-osimertinib dengan atom halogen radioaktif atau non radioaktif pada cincin indol di osimertinib dan mengevaluasinya. Kemudian dilakukan tes secara *in vitro* dan menunjukkan bahwa i-osimertinib dan br-osimertinib menunjukkan aktivitas khusus yang tinggi terhadap NSCLC dengan EGFR L858R/mutasi T790M.

Dengan menggunakan teknik molekular docking, penelitian ini dapat memberikan pemahaman mendalam tentang cara osimertinib berinteraksi dengan target molekuler yang spesifik, seperti mutan EGFR T790M. Hal ini membantu para ilmuwan memahami mekanisme kerja obat dan mengidentifikasi cara-cara baru untuk meningkatkan efikasi dan selektivitasnya. Penelitian uji molekular docking dapat membantu dalam merancang dan mengoptimalkan turunan osimertinib atau obat baru lainnya yang lebih efektif dalam mengatasi resistensi obat dan meningkatkan daya hambat terhadap sel kanker dengan mutasi EGFR.

Hasil dari uji molekular *docking* osimertinib dapat mengarahkan penelitian menuju pengembangan obat kanker generasi baru yang memiliki target molekuler yang lebih tepat dan potensi untuk mengatasi masalah resistensi obat.

Secara keseluruhan, penelitian uji molekular docking osimertinib berperan penting dalam meningkatkan pemahaman kita tentang obat ini dan membuka peluang untuk pengembangan obat kanker yang lebih efektif dan canggih di masa depan.

## KESIMPULAN

Mutasi EGFR T790M menyumbang sebagian besar resistensi yang didapat terhadap EGFR TKI generasi pertama dan kedua serta merupakan hambatan signifikan dalam pengobatan kanker paru-paru sel jenis karsinoma bukan sel kecil (NSCLC) yang memiliki mutasi EGFR. Generasi ketiga dari EGFR-TKI dirancang dan dikembangkan untuk menghambat mutasi EGFR T790M, seperti Osimertinib. Osimertinib adalah EGFR TKI global pertama yang disetujui untuk pengobatan kanker paru-paru sel jenis karsinoma bukan sel kecil (NSCLC) dengan mutasi EGFR T790M. Berdasarkan hasil review, diketahui bahwa senyawa osimertinib beserta turunannya pada reseptor tirosin kinase berpotensi sebagai agen terapi kanker paru-paru menggunakan metode *molecular docking*.

## REFERENSI

- [1]. I Buana, DA Harahap, D Agustin. Asbestos, Radon Dan Polusi Udara Sebagai Faktor Resiko Kanker Paru Pada Perempuan Bukan Perokok. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*. 2022;8(1):1-16. doi.org/10.29103/averrous.v8i1.7088.
- [2]. Purohito. Buku ajar primer: ilmu bedah toraks, kardiak, dan vaskular. Surabaya: Airlangga University Press; 2016;50-61.
- [3]. Kusumawardhani. A Rahmadiani, dkk. Target Aksi Obat Gefitinib Pada Reseptor Tirosin Kinase Terhadap Penyakit Kanker Paru. *Jurnal Pendidikan dan Konseling (JPDK)*. 2022;4(6):9017-9023.
- [4]. Liu, Tie-Cheng, dkk. Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. *American Journal of Cancer Research*. 2017;7(2):187.
- [5]. Riely, J Gregory, YU, A Helena. EGFR: the paradigm of an oncogene-driven lung cancer. *Clinical cancer research*. 2015;21(10):2221-2226.
- [6]. Lynch, J Thomas, dkk. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2129-2139.
- [7]. Yamane, Hiromichi, dkk. Docetaxel for non-small-cell lung cancer harboring the activated EGFR mutation with T790M at initial presentation. *OncoTargets and therapy*. 2013:155-160.
- [8]. Sun X, Xu S, Yang Z, Zheng P, Zhu W. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of non-Small Cell Lung Cancer: A Patent Review (2014-Present). *Expert Opin Ther Pat*. 2021;31(3):223–38. doi: 10.1080/13543776.2021.1860210
- [9]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7. 2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
- [10]. O’kane, Grainne M, dkk. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;109:137-144.
- [11]. Roskoski R Jr. Small Molecule Inhibitors Targeting the EGFR/ErbB Family of Protein-Tyrosine Kinases in Human Cancers. *Pharmacol Res*. 2019;139:395–411. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.014
- [12]. Cross, Darren AE, dkk. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9): 1046-1061.

- [13]. Fauziah, Anisa, dkk. Molecular Docking Senyawa Yang Berpotensi Sebagai Antikanker Payudara: Literature Review. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2023;6(2):416-427.
- [14]. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking : Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20(18):4331.
- [15]. Syahputra G, Ambarsari LTS. Simulasi docking kurkuminenol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitorenzim12 lipoksigenase, *Biofisika*. 2014;10(1):55–67
- [16]. Shoichet Brian K, dkk. Structure-based discovery of inhibitors of thymidylate synthase. *Science*. 1993;259(5100):1445-1450.
- [17]. Ewing, Todd JA; KUNTZ, Irwin D. Critical evaluation of search algorithms for automated molecular docking and database screening. *Journal of computational chemistry*. 1997;18(9):1175-1189.
- [18]. Ahmad S, Singh S, Srivastava MR, Shukla S, Rai S, Shamsi AS. Molecular Docking Simplified: Literature Review. 2021;4(4):37-44
- [19]. Rarey, Matthias, et al. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of molecular biology*, 1996, 261.3: 470-489.
- [20]. Danziger DJ, Dean PM. Automated site-directed drug design: a general algorithm for knowledge acquisition about hydrogen-bonding regions at protein surfaces. *Proceedings of the Royal Society of London. B. Biological Sciences*. 1989;236(1283):101-113.
- [21]. Agarwal S, Chadha D, Mehrotra R. *Molecular modeling and spectroscopic*; 2015
- [22]. Huey R, Morris, Garrett M, Forli, S. Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory*. 2012;10550(92037):1000.
- [23]. Al Huda, Bayu Herdi, dkk. Docking molekuler senyawa b-karoten dalam tanaman kelor (*Moringa Oleifera L.*) Sebagai penghambat enzim tirosinase dengan autodock vina. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 2020;3(2):230-240.
- [24]. Muttaqin, Fauzan Zein; Ismail, Halim; Muhammad, Hubbi Nasrullah. Studi molecular docking, molecular dynamic, dan prediksi toksisitas senyawa turunan alkaloid naftiridin sebagai inhibitor protein kasein kinase 2-A pada kanker leukemia. *Pharmacoscript*, 2019;2(1):49-64.
- [25]. Pebriana, Ratna Budhi, et al. Docking Kurkumin Dan Senyawa Analognya Pada Reseptor Progesteron: Studi Interaksinya Sebagai Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs). 2012.

- [26]. Rena, Suci Ramda; Nurhidayah, Nurhidayah; Rustan. Analisis Molecular Docking Senyawa *Garcinia Mangostana* L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 2022;11(1): 82-88.
- [27]. Komari, Noer; Adawiyah, Rabiatul; Suhartono, Eko. Evaluasi Molecular Docking Senyawa Mangiferin Dari Buah Kasturi (*Mangifera Casturi*) Sebagai Antikanker Payudara. In: *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah p-ISSN*. 2022:1611.
- [28]. Pratama, Mohammad Rizki Fadhil. Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen-A: Study of Molecular Docking of Quinoline Derivative Compounds against Estrogen-A Receptors. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 2016;2(1):1-7.
- [29]. Suherlan, Sintya; Rohayah, R.; Fakhri, T. M. Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa *Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 2021;4(2).
- [30]. Torres, Leydis Luna; Puentes, Neyder Contreras; Amador, Antistio Avíz. Virtual screening of Osimertinib and Dacomitinib Analogues with potential activity on EGFR (T790M and I858R Mutations) for non-small cell lung cancer treatment. *Revista Ciencias Biomédicas*, 2021;10(4):234-245
- [31]. Mishiro K, dkk. Development of radiohalogenated Osimertinib derivatives as imaging probes for companion diagnostics of Osimertinib. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022;65(3):1835-1847.

**TABEL****Tabel 1.** Hasil Docking Senyawa Osimertinib dengan reseptor kode pdb : 6LUD

<b>Ligand</b>	<b><math>\Delta G</math> Binding Affinity (Kcal/Mol)</b>
Osimertinib	-7,1
Osimertinib-Br	-7,9
Osimertinib-I	-7,8