

## INTISARI

Kanker payudara dengan overekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2 (HER2) bersifat sangat agresif, bermetastasis tinggi, dan memiliki prognosis buruk. Lapatinib merupakan inhibitor ganda tirosin kinase yang digunakan pada tatalaksana terapi kanker payudara HER2+, ketika pasien tidak lagi merespon trastuzumab. Akan tetapi, berkembangnya resistensi akibat mutasi L755S, T798I, dan T798M pada protein HER2 menyebabkan gangguan afinitas pengikatan lapatinib terhadap domain kinase HER2, sehingga terjadi penurunan efikasi lapatinib. Kurkumin beserta senyawa turunannya menjadi kandidat senyawa inhibitor HER2 yang dapat berinteraksi pada *ATP-binding site* pada studi *in silico*. Aktivitas sitotoksik senyawa kurkumin dan turunannya juga lebih sensitif terhadap sel dengan ekspresi HER yang menunjukkan adanya potensi modulasi pada jalur pensinyalan HER2. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan eksplorasi melalui studi *in silico* untuk mengembangkan senyawa turunan kurkumin sebagai inhibitor yang tidak hanya dapat bekerja pada protein HER2 *wild type* tetapi juga terhadap protein HER2 yang mengalami mutasi L755S, T798I, dan T798M. Pada tahap awal, dilakukan kurasi senyawa turunan kurkumin pada basis data ChEMBL memperoleh 505 senyawa. Melalui skrining parameter *Lipinski's Rule of Five* menggunakan modul RDKit pada KNIME, didapatkan 317 senyawa dengan mayoritas struktur *rhod* dan *disk* berdasarkan profil *principal moment of inertia* (PMI). Skrining dengan *molecular docking* terhadap protein HER2 *wild type* menghasilkan 100 turunan kurkumin dengan *skor docking* terendah. Studi *molecular docking* lanjutan terhadap HER2 mutan L755S, T798I, dan T798M menghasilkan senyawa turunan kurkumin CHEMBL3758656 dan CHEMBL3827366 yang secara konsisten memiliki skor *docking* terendah, sehingga dapat digunakan pada tahap selanjutnya. Studi *molecular dynamics* terhadap kedua senyawa menunjukkan interaksi yang lebih stabil dengan residu kunci dalam domain kinase HER2 mutan dan memiliki nilai energi bebas pengikatan yang lebih rendah bila dibandingkan dengan lapatinib. Kedua senyawa juga memiliki profil ADMET yang baik secara *in silico* dengan *webservice* pkCSM. Secara keseluruhan, studi *in silico* pada penelitian ini menghasilkan senyawa turunan kurkumin CHEMBL3758656 dan CHEMBL3827366 yang tidak hanya mampu berinteraksi dengan HER2 *wild type* tetapi juga terhadap HER2 L755S, T798I, dan T798M. Studi *in vitro* maupun *in vivo* perlu dilakukan untuk mengevaluasi efek inhibisi dari senyawa tersebut terhadap HER2.

**Kata kunci :** mutasi, HER2, lapatinib, kurkumin, *in silico*

## ABSTRACT

*Breast cancer with overexpression of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) is characterized by high aggressiveness, increased metastatic potential, and poor clinical prognosis. Lapatinib, a dual tyrosine kinase inhibitor targeting EGFR and HER2, is utilized in the treatment of HER2-positive breast cancer, particularly following resistance to trastuzumab. However, the emergence of HER2 mutations—L755S, T798I, and T798M—significantly impairs its binding affinity to the HER2 kinase domain, thereby reducing its therapeutic effectiveness. Curcumin and its derivatives are promising HER2 inhibitors, showing ATP-binding site interactions and selective cytotoxicity toward HER2-expressing cells. This study employed computational approaches to identify curcumin-based compounds targeting both wild-type HER2 and resistance-associated mutants, including L755S, T798I, and T798M, which are implicated in acquired resistance to existing therapies. In the preliminary phase, 505 curcumin derivatives were retrieved from the ChEMBL database for further evaluation. Subsequent screening based on Lipinski's Rule of Five, implemented via the RDKit module in KNIME, yielded 317 compounds. Analysis of their principal moment of inertia (PMI) profiles revealed a predominance of rhod-like and disk-like molecular geometries. Molecular docking against wild-type HER2 identified 100 curcumin derivatives with favorable binding affinities. Subsequent docking against HER2 mutants L755S, T798I, and T798M highlighted CHEMBL3758656 and CHEMBL3827366 as top candidates, consistently exhibiting the lowest docking scores. Molecular dynamics simulations confirmed their stable interactions with key residues in the mutant kinase domains and demonstrated lower binding free energies than lapatinib. Both compounds also showed favorable in silico ADMET profiles via the pkCSM webserver. These findings suggest that CHEMBL3758656 and CHEMBL3827366 possess the potential to inhibit both wild-type and mutant HER2 variants, warranting further validation through in vitro and in vivo studies..*

**Keywords:** *mutation, HER2, lapatinib, curcumin, in silico.*