

**ANALISA *IN SILICO* KUNYIT (*CURCUMA LONGA*) SEBAGAI INHIBITOR MURINE DOUBLE MINUTE 2 PROTEIN UNTUK TERAPI GLIOBLASTOMA MULTIFORME****Benny Iswanto Pantoro<sup>1</sup>, Nancy Margarita Rehatta<sup>2</sup>, Siti Khaerunnisa<sup>3</sup>, Anna Surgean Veterini<sup>2</sup>, Yuani Setiawati<sup>4</sup>**<sup>1</sup>*Dokter Muda, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya,*<sup>2</sup>*Departemen Anestesiologi dan Reanimasi, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya,*<sup>3</sup>*Departemen Biokimia Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.*<sup>4</sup>*Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya*Corresponding author : [st.khaerunnisa@fk.unair.ac.id](mailto:st.khaerunnisa@fk.unair.ac.id), Telp 081233118194**ABSTRACT**

*Brain tumor consists of tumor which grows primarily from cells in the brain (primary brain tumor) or systemic tumor which metastasized into the brain (secondary brain tumor). From all types of primary brain tumor, Glioblastoma Multiforme is the most common and the most malignant tumor. In 85% of Glioblastoma Multiforme cases are found a molecular alteration of the tumor suppressor gene p53 pathway, which promotes current studies to focus on this pathway. One of the pathway that can be used as therapeutic model is through inhibiting the murine double minute 2 protein (MDM2), which in itself is a p53 inhibitor. Turmeric (*curcuma longa*) is one of the traditional plants which is commonly used as herbs and its extracts has been studied to have an anti-cancer properties.*

*This study is an in silico study which evaluate the potential efficacy of turmeric extract as a murine double minute 2 protein inhibitor using AutoDock 4.2 based on the Lamarckian genetic algorithm principle. Docking result shows binding energy ranging from -4.81 kcal/mol to -2.34 kcal/mol, with curcumenol having the lowest binding energy and curcumin having the highest binding energy. This study may be used as a base in further study (consists of in vivo and in vitro) of turmeric extract and its effect as the therapeutic regiments for Glioblastoma Multiforme.*

**Keywords:** *Glioblastoma Multiforme, curcuma longa, MDM2, AutoDock 4.2***ABSTRAK**

Tumor otak meliputi berbagai kanker yang tumbuh dari sel otak (tumor otak primer) ataupun berasal dari tumor sistemik yang mengalami metastasis ke otak (tumor otak sekunder). Dari seluruh tipe tumor otak primer, Glioblastoma Multiforme merupakan tumor otak yang paling sering dijumpai dan merupakan salah satu yang paling ganas. Pada 85% kasus Glioblastoma Multiforme, umumnya ditemukan kaitan dengan adanya gangguan tingkat molekuler pada jalur tumor suppressor gene p53, sehingga semakin banyak terapi yang dikembangkan dengan berfokus pada jalur ini. Salah satu jalur yang dapat dipakai sebagai model terapi adalah menginhibisi protein murine double minute 2 yang merupakan inhibitor dari p53. Kunyit (*curcuma longa*) adalah salah satu tanaman

tradisional yang sudah sangat sering digunakan dalam dunia medis dan berbagai ekstrak nya telah diteliti mempunyai efek anti-kanker.

Penelitian ini adalah sebuah studi *in silico* yang meneliti potensi berbagai bahan kimia aktif dari kunyit sebagai inhibitor pada protein murine double minute 2 menggunakan AutoDock 4.2 dan berdasarkan prinsip algoritma genetik Lamarckian. Hasil docking menunjukkan *binding energy* berkisar dari rentang -4.81 kcal/mol sampai -2.34 kcal/mol, dengan senyawa curcumenol mempunyai *binding energy* yang paling kecil dan curcumin mempunyai *binding energy* yang paling besar. Studi ini dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut (*in vivo* dan *in vitro*) terkait bahan kimia aktif kunyit dan efek nya sebagai terapi Glioblastoma Multiforme.

**Kata kunci:** Glioblastoma Multiforme, curcuma longa, MDM2, AutoDock 4.2

## PENDAHULUAN

Tumor otak mengacu pada berbagai macam tipe kanker yang tumbuh dari sel-sel otak (tumor otak primer) ataupun berasal dari tumor sistemik yang mengalami metastasis ke otak (tumor otak sekunder). Tumor otak sendiri memiliki prevalensi sebesar 2% dari seluruh kanker, dan memiliki angka insidensi sebesar 20 dari 100.000 orang (Butowski, 2015). Tumor otak primer dapat dibedakan menjadi tumor Glioma dan Non-Glioma, dengan tumor Glioma adalah yang banyak dari seluruh jenis tumor otak primer (Brust, 2012). Glioblastoma Multiforme (GBM) adalah subtype dari Glioma yang paling sering dijumpai, dan juga merupakan subtype tumor otak yang paling ganas. Berdasarkan klasifikasi WHO, GBM diklasifikasikan sebagai tumor astrositik grade IV, yang dapat tumbuh secara *de novo* (GBM primer) atau melalui progresifitas malignansi dari Low-Grade Astrocytoma (GBM sekunder) (Forte *et al.*, 2019).

Regimen terapi untuk GBM sampai saat ini masih meliputi reseksi pembedahan diikuti dengan radioterapi beserta kemoterapi dengan temozolomide. Namun, terapi ini kurang efektif karena hampir semua pasien mengalami rekurensi dan prognos nya tetap buruk, oleh karena itu perlu dikembangkan terapi yang terbaru (Forte *et al.*, 2019).

Inaktivasi dari protein *tumor suppressor gene* p53 adalah salah satu jalur yang sering terjadi pada GBM. Berdasarkan studi yang dilakukan, diketahui bahwa protein p53 mengalami deregulasi pada hampir 85% kasus GBM (Zhang *et al.*, 2018). Deregulasi pada protein p53 dapat berupa mutasi pada gene TP53 sendiri atau defek pada jalur lain seperti amplikasi pada protein murine double minute 2 (MDM2) yang merupakan inhibitor dari p53 (Forte *et al.*, 2019). P53 mempunyai peranan utama untuk mempertahankan homeostasis seluler, p53 dapat mengintegrasikan sinyal dari stresor dan menginduksi penghentian siklus sel dan apoptosis untuk mencegah sel yang terkena untuk menyebar. Oleh karena itu, mengembalikan fungsi dari p53 dapat menjadi sebuah alternatif terapi yang menjanjikan pada kasus GBM (Zhang *et al.*, 2018). Salah satu cara untuk ini adalah dengan menginhibisi MDM2 yang merupakan inhibitor dari p53.

Kunyit (*Curcuma longa*) adalah sebuah tanaman tradisional yang sudah sering digunakan untuk pengobatan medis. Berdasarkan data, kunyit bubuk sudah digunakan dalam berbagai obat, kosmetik, dan pewarna pakaian selama lebih dari 2000 tahun (Klinger and Mittal, 2016). Salah satu bahan kimia aktif yang terkandung dalam kunyit yang sering digunakan adalah curcumin. Curcumin telah diteliti untuk mempunyai berbagai khasiat medis, seperti pada penyakit infeksi, penyakit hepar, penyakit kulit, perawatan luka, mengurangi peradangan, penyakit degeneratif, penyakit jantung, serta kanker (Klinger and Mittal, 2016). Khasiat anti-kanker dari curcumin telah diteliti di berbagai kasus kanker, seperti kanker kolon, kanker payudara, metastasis paru, dan tumor otak (Wang *et al.*, 2012). Selain curcumin, kunyit juga masih memiliki banyak senyawa yang diteliti mempunyai berbagai aktivitas biologis yang masih relatif lebih jarang diteliti (Kocaadam and Sanlier, 2015). Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk

menganalisa potensi berbagai bahan kimia aktif yang terkandung dalam kunyit beserta peranannya sebagai inhibitor protein MDM2 untuk terapi pada GBM secara *in silico*.

## **METODE**

### **Konfigurasi sistem**

Studi ini dilakukan menggunakan laptop dengan Windows 10 Pro OS 64bit. Spesifikasi hardware yang digunakan adalah processor Intel Core i5-5200 CPU dengan RAM 4GB. Software utama yang digunakan adalah AutoDock 4.2 (Hari, 2019).

### **Pengambilan struktur makromolekul**

Struktur protein MDM2-PDB ID: 4XXB diambil dari Protein Data Bank (PDB) (Huang *et al.*, 2015). PDB adalah sebuah database yang mengandung berbagai struktur eksperimental dari protein dan asam nukleat. Struktur dari MDM2 adalah heterodimer (rantai A: ribosomal protein L11 dan rantai B: protein MDM2). Hanya rantai B yang digunakan untuk *docking*. Rantai lain beserta dengan molekul air dihilangkan menggunakan AutoDock 4.2. AutoDock 4.2 adalah sebuah software gratis yang dapat digunakan mempersiapkan dan melakukan *docking* (Hari, 2019).

### **Pengambilan struktur ligan**

Ligan yang digunakan adalah bahan kimia aktif dari kunyit yang dicari menggunakan Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (<https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search>). Diambil 5 bahan kimia aktif: ar-turmerone (PubChem CID: 160512), curcumin (PubChem CID: 969516), zingiberene (PubChem CID: 92776), curcumenol (PubChem CID: 167812), dan bisdemethoxycurcumin (PubChem CID: 5315472) yang mana bahan tersebut terkandung dalam jumlah besar pada kunyit. Struktur molekuler dari ligan diambil dari Pubchem.

Pubchem adalah sebuah database yang mengandung berbagai informasi terkait suatu senyawa kimia (Kim *et al.*, 2015). Struktur yang diambil adalah konformasi 3D dalam format SDF dan diubah menjadi format MOL2 menggunakan Avogadro. Avogadro adalah sebuah software gratis yang dapat digunakan untuk visualisasi dan penyuntingan sebuah molekul (Sulfahri *et al.*, 2019).

### **Pemeriksaan obat / Drug Scanning**

Semua ligan yang digunakan diuji potensi obat nya berdasarkan *Lipinski's rule of five* menggunakan SwissADME (Daina *et al.*, 2017). SwissADME adalah situs yang dapat digunakan untuk menilai farmakokinetik dan keserupaan dengan obat suatu senyawa. Aturan Lipinski meninjau pada sifat molekuler seperti berat molekul, logP, jumlah akseptor ikatan hidrogen, dan jumlah donor ikatan hidrogen. Ligan yang menunjukkan pelanggaran terhadap 2 atau lebih aturan Lipinski tidak digunakan pada studi ini (Lipinski *et al.*, 2001).

### **Penentuan active site**

Asam amino yang terlibat dalam pembentukan *active site* ditentukan menggunakan Computed Atlas for Surface Topography of Proteins (CASTp). CASTp adalah situs yang dapat digunakan untuk menentukan topologi dan posisi *active site* pada suatu protein (Dundas *et al.*, 2006). Penentuan *active site* ini digunakan untuk menentukan posisi *grid box* sebelum *docking*.

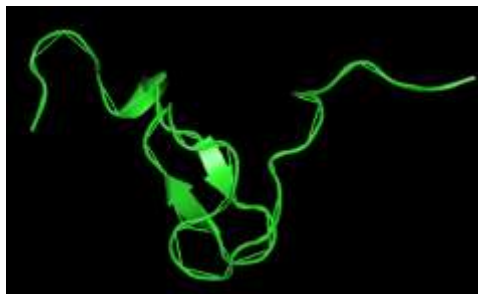
### **Docking dan visualisasi**

*Docking* dari ligan ke protein pada studi ini menggunakan *software* AutoDock 4.2. Molekul protein yang digunakan dipreparasi terlebih dahulu dengan penambahan hidrogen kemudian dilakukan penggabungan hidrogen non-polar. Molekul ligan

dipreparasi dengan penambahan hidrogen polar. Pada AutoDock 4.2, *target site* disiapkan dengan menggunakan bantuan *grid box*. Dimensi X, Y, dan Z dari *grid box* diubah menjadi 20\*20\*20, sedangkan pusat X, Y, dan Z disesuaikan berdasarkan *active site* dari protein (Adejoro *et al.*, 2016). Luaran dari konformasi ligan dianalisa menggunakan algoritma genetik Lamarckian (Morris *et al.*, 1998). Hasil  $\Delta G$  yang paling negatif menunjukkan ikatan yang kuat antara ligan dan protein (Afriza *et al.*, 2018). Visualisasi 3D dari struktur yang telah *didocking* dilakukan menggunakan PyMol. PyMol adalah sebuah software yang dapat digunakan untuk menggambarkan grafik molekuler (Hari, 2019).

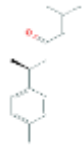
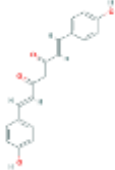
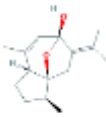
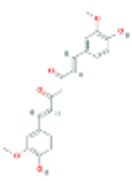

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi ini menggunakan protein MDM2, sebuah protein yang berperan dalam menginhibisi protein p53 yang merupakan tumor suppressor gene, yang strukturnya diambil dari PDB. Protein tersebut mempunyai struktur homodimer (rantai A dan B), yang mana hanya rantai B yang digunakan pada studi ini (Gambar 1). Ligan yang akan diuji cobakan berasal dari bahan kimia aktif dari kunyit yang dicari lewat Dr. Duke dan strukturnya diambil dari pubchem (Tabel 1).



Gambar 1 Struktur Rantai B dari MDM2 (PDB-ID: 4XXB) dilihat menggunakan PyMol (sumber: data hasil penelitian)

Tabel 1 Struktur ligan dari bahan kimia aktif kunyit  
(sumber: data hasil penelitian)

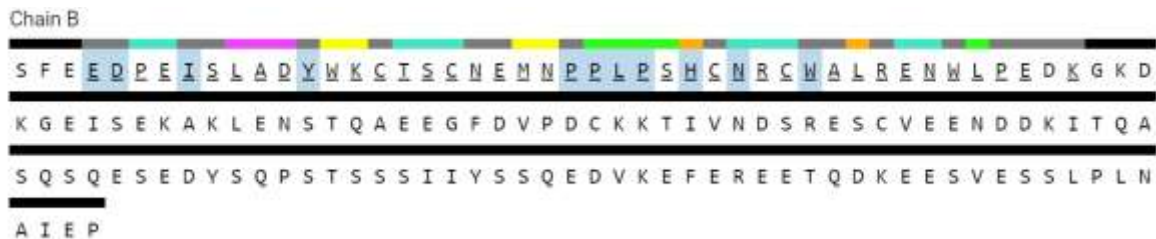
| No | Senyawa              | Rumus molekul                                  | Struktur molekul   | PubChem CID |
|----|----------------------|--|--|-------------|
| 1  | Ar-turmerone         | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O              |    | 160512      |
| 2  | Bisdemethoxycurcumin | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> |    | 5315472     |
| 3  | Curcumenol           | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> |    | 167812      |
| 4  | Curcumin             | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> |   | 969516      |
| 5  | Zingiberene          | C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                |  | 92776       |

Sebelum dilakukan studi lebih lanjut, seluruh ligan yang akan digunakan dievaluasi berdasarkan *Lipinski's rule of five* terlebih dahulu untuk menentukan apakah ligan tersebut dapat digunakan sebagai obat atau tidak. Parameter yang dievaluasi antara lain adalah berat molekul, logP, jumlah akseptor ikatan hidrogen, dan jumlah donor ikatan hidrogen. Dari kelima ligan yang digunakan, 4 senyawa tidak terdapat pelanggaran terhadap aturan Lipinski, hanya zingiberene, yang terdapat pelanggaran pada 1 aturan, namun masih tetap dapat diikutsertakan dalam proses studi *docking* ini (Tabel 2).

Tabel 2 *Lipinski's rule of five* dari ligan dianalisa menggunakan swissADME  
(sumber: data hasil penelitian)

| No | Senyawa              | Berat molekul (<500 Da) | LogP (<4.15) | Jumlah donor ikatan hidrogen (<5) | Jumlah akseptor ikatan hidrogen (<10) | Jumlah pelanggaran |
|----|----------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| 1  | Ar-turmerone         | 216.32                  | 3.84         | 0                                 | 1                                     | 0                  |
| 2  | Bisdemethoxycurcumin | 308.33                  | 2.83         | 2                                 | 4                                     | 0                  |
| 3  | Curcumenol           | 234.33                  | 2.91         | 1                                 | 2                                     | 0                  |
| 4  | Curcumin             | 368.38                  | 3.03         | 2                                 | 6                                     | 0                  |
| 5  | Zingiberene          | 204.35                  | 4.47         | 0                                 | 0                                     | 1                  |

Selanjutnya adalah penentuan *active site* dari protein MDM2 yang dilakukan dengan bantuan website CASTp (Gambar 2). Dari CASTp, asam amino yang menempati posisi *active site* dari MDM2 dicatat dan akan digunakan sebagai acuan penempatan *grid box* pada AutoDock 4.2 (Tabel 3).



Gambar 2 Asam amino yang terlibat pada *active site* dari protein MDM2, warna biru menandakan *active site*  
(sumber: data hasil penelitian)

Tabel 3 Daftar asam amino pada *active site* protein MDM2  
(sumber: data hasil penelitian)

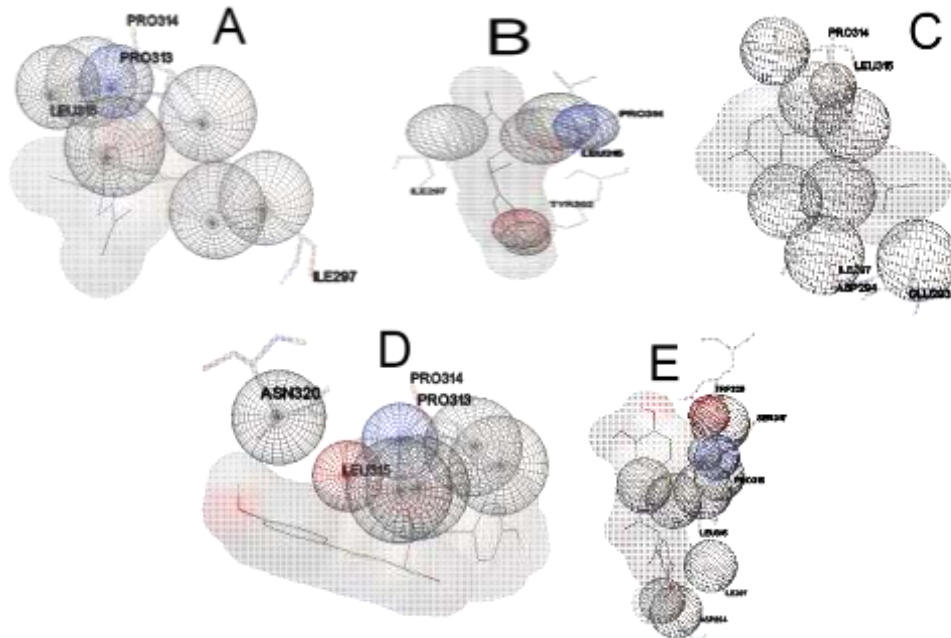
| Asam amino | Posisi |
|------------|--------|
| Glutamat   | 293    |
| Aspartat   | 294    |
| Isoleusin  | 297    |
| Tyrosin    | 302    |
| Prolin     | 313    |
| Prolin     | 314    |
| Leusin     | 315    |
| Prolin     | 316    |
| Histidin   | 318    |
| Asparagin  | 320    |
| Tyrptopan  | 323    |

Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dan protein menggunakan AutoDock 4.2, didapatkan binding energy berkisar dari rentang -4.81kcal/mol sampai -2.34kcal/mol. Curcumenol mempunyai *binding energy* paling kecil yaitu sebesar -4.81 kcal/mol dengan konstanta inhibitorik sebesar 298.81  $\mu$ M (Tabel 4). Curcumenol membentuk ikatan van der waals dengan ILE297, PRO313, PRO314, dan LEU315 (Gambar 3A). Hasil 3D ikatan antara curcumenol dengan MDM2 ditampilkan pada Gambar 4A. Curcumenol telah diteliti mempunyai berbagai efek medis seperti neuroprotektif, anti-inflamasi, anti-kanker, dan hepatoprotektif melalui berbagai jalur lain seperti inhibisi pada NF- $\kappa$ B (Lo *et al.*, 2015). Ar-turmerone mempunyai binding energy sebesar -3.70 kcal/mol dengan konstanta inhibitorik sebesar 1.95 mM (Tabel 4). Ar-turmerone membentuk ikatan van der waals dengan ILE297, TYR302, PRO314, dan LEU315 (Gambar 3B). Hasil 3D ikatan antara ar-turmerone dengan MDM2 ditampilkan pada Gambar 4B. Ar-turmerone telah diteliti mempunyai efek neuroprotektif dan anti-inflamasi pada berbagai penyakit neurodegeneratif (Park *et al.*, 2012). Ar-turmerone juga diteliti dapat menginduksi proliferasi neural stem cell sehingga bagus untuk regenerasi pada penyakit neurologis (Hucklenbroich *et al.*, 2014). Pada studi ini, zingiberene dan bisdemethoxycurcumin memiliki *binding energy* yang hampir sama yaitu sebesar -3.40 kcal/mol dan -3.39 kcal/mol secara berurutan. Zingiberene memiliki konstanta inhibitorik sebesar 3.24 mM, sedangkan bisdemethoxycurcumin memiliki konstanta inhibitorik sebesar 3.28 mM (Tabel 4). Zingiberene membentuk ikatan van der waals dengan GLU293, ASP294, ILE297, PRO314, dan LEU315 (Gambar 3C), sedangkan bisdemethoxycurcumin membentuk ikatan van der waals dengan PRO313, PRO314, LEU315, ASN320 (Gambar 3D). Hasil 3D ikatan antara zingiberene dan bisdemethoxycurcumin dengan MDM2 ditampilkan pada

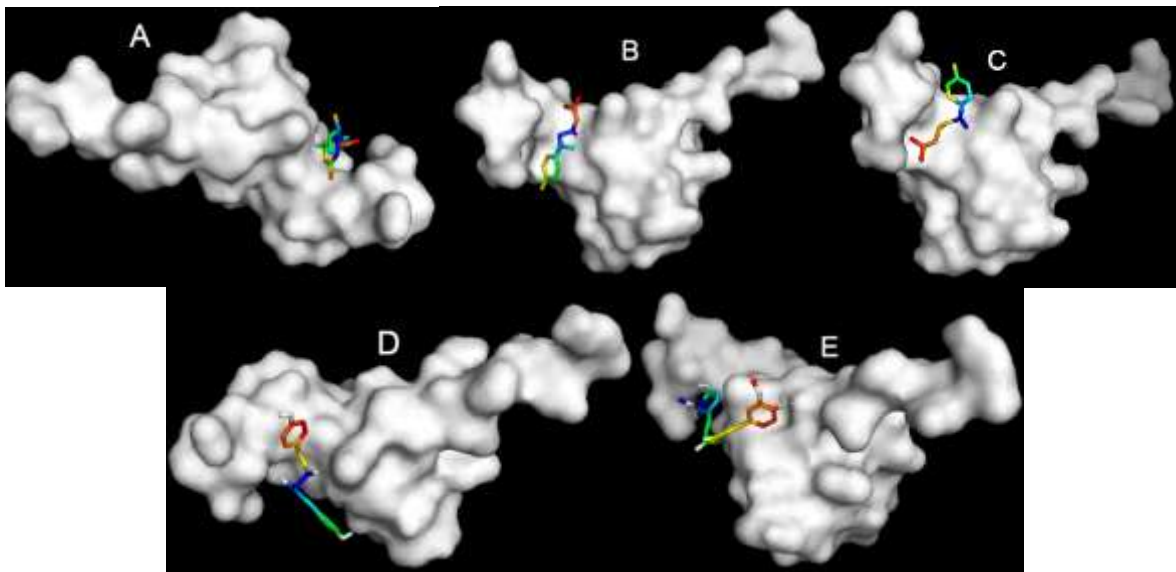
Gambar 4C dan Gambar 4D secara berurutan. Zingiberene telah diteliti menunjukkan potensi sebagai bahan anti-kanker karena dapat menekan proliferasi sel (Togar *et al.*, 2014). Bisdemethoxycurumin telah diteliti mempunyai khasiat sebagai anti-oksidatif, anti-inflamasi, dan anti-kanker melalui inhibisi pada NF- $\kappa$ B (Guo *et al.*, 2008). Curcumin menunjukkan *binding energy* yang paling besar yaitu -2.34 kcal/mol dan mempunyai konstanta inhibitorik sebesar 19.26 mM (Tabel 4). Curcumin membentuk ikatan van der Waals dengan ASP294, ILE297, LEU315, PRO316, SER317, dan TRP329 (Gambar 3E). Hasil 3D ikatan antara curcumin dengan MDM2 ditampilkan pada Gambar 4E. Curcumin merupakan bahan kimia aktif dari kunyit yang paling banyak diteliti dan telah diteliti mempunyai banyak khasiat pada berbagai penyakit, seperti penyakit infeksi, penyakit hepar, penyakit kulit, perawatan luka, penyakit jantung, diabetes, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan berbagai macam kanker termasuk tumor otak (Klinger and Mittal, 2016; Wang *et al.*, 2012).

Tabel 4 Molecular docking ligan dengan protein MDM2  
(sumber: data hasil penelitian)

| No | Senyawa              | Binding energy (kcal/mol) | Konstanta inhibitorik | Ikatan Van Der Waals                           | Cluster RMSD |
|----|----------------------|---------------------------|-----------------------|--|--------------|
| 1  | Ar-turmerone         | -3.70                     | 1.95 mM               | ILE297, TYR302, PRO314, LEU315                 | 0.0          |
| 2  | Bisdemethoxycurcumin | -3.39                     | 3.28 mM               | PRO313, PRO314, LEU315, ASN320                 | 0.0          |
| 3  | Curcumenol           | -4.81                     | 298.81 $\mu$ M        | ILE297, PRO313, PRO314, LEU315                 | 0.0          |
| 4  | Curcumin             | -2.34                     | 19.26 mM              | ASP294, ILE297, LEU315, PRO316, SER317, TRP329 | 0.0          |
| 5  | Zingiberene          | -3.40                     | 3.24mM                | GLU293, ASP294, ILE297, PRO314, LEU315         | 0.0          |



Gambar 3 Ikatan van der waals MDM2 dengan (A) Curcumenol, (B) Ar-turmerone, (C) Zingiberene, (D) Bisdemethoxycurcumin, (E) Curcumin (sumber: data hasil penelitian)



Gambar 4 Struktur 3D ikatan MDM2 dengan (A) Curcumenol, (B) Ar-turmerone, (C) Zingiberene, (D) Bisdemethoxycurcumin, (E) Curcumin (sumber: data hasil penelitian)

## KESIMPULAN DAN SARAN

Sampai saat ini, regimen terapi yang ada untuk GBM dinilai kurang memuaskan, padahal GBM merupakan tumor otak yang paling banyak dan paling mematikan. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan terapi yang baru, salah 1 alternatif terapi yang berpotensi adalah melalui inhibisi pada protein MDM2 yang merupakan inhibitor dari *tumor suppressor gene* p53. Kunyit merupakan tanaman tradisional yang mengandung banyak bahan kimia aktif yang mempunyai beragam khasiat medis. Pada studi *in silico* ini menunjukkan bahwa berbagai bahan kimia aktif yang terdapat dalam kunyit mempunyai potensi yang bagus sebagai inhibitor MDM2. Sehingga diharapkan untuk kedepannya lebih banyak dilakukan studi *in vivo* dan *in vitro* terhadap berbagai bahan kimia aktif yang terkandung pada kunyit sebagai terobosan terapi yang terbaru pada kasus GBM.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adejoro, I., Waheed, S. and Adeboye, O. (2016). Molecular Docking Studies of Lonchocarpus cyanescens Triterpenoids as Inhibitors for Malaria. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics*, 6(2).
- Afriza, D., Suriyah, W. and Ichwan, S. (2018). In silicoanalysis of molecular interactions between the anti-apoptotic protein survivin and dentatin, nordentatin, and quercetin. *Journal of Physics: Conference Series*, 1073, p.032001.
- Brust, J., 2012. *Current Diagnosis & Treatment Neurology*. 2nd ed.
- Butowski, N. (2015). Epidemiology and Diagnosis of Brain Tumors. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21, pp.301-313.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1).
- Dundas, J., Ouyang, Z., Tseng, J., Binkowski, A., Turpaz, Y. and Liang, J. (2006). CASTp: computed atlas of surface topography of proteins with structural and topographical mapping of functionally annotated residues. *Nucleic Acids Research*, 34(Web Server), pp.W116-W118.
- Forte, I., Indovina, P., Iannuzzi, C., Cirillo, D., Di Marzo, D., Barone, D., Capone, F., Pentimalli, F. and Giordano, A. (2019). Targeted therapy based on p53 reactivation

reduces both glioblastoma cell growth and resistance to temozolomide. *International Journal of Oncology*.

Guo, L., Cai, X., Lee, J., Kang, S., Shin, E., Zhou, H., Jung, J. and Kim, Y. (2008). Comparison of suppressive effects of demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin on expressions of inflammatory mediators In Vitro and In Vivo. *Archives of Pharmacal Research*, 31(4), pp.490-496.

Hari, S. (2019). In silico molecular docking and ADME/T analysis of plant compounds against IL17A and IL18 targets in gouty arthritis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(7), pp.18-26.

Huang, Y., Rose, P. and Hsu, C. (2015). Citing a Data Repository: A Case Study of the Protein Data Bank. *PLOS ONE*, 10(8), p.e0136631.

Hucklenbroich, J., Klein, R., Neumaier, B., Graf, R., Fink, G., Schroeter, M. and Rueger, M. (2014). Aromatic-turmerone induces neural stem cell proliferation in vitro and in vivo. *Stem Cell Research & Therapy*, 5(4), p.100.

Kim, S., Thiessen, P., Bolton, E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B., Wang, J., Yu, B., Zhang, J. and Bryant, S. (2015). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), pp.D1202-D1213.

Klinger, N. and Mittal, S. (2016). Therapeutic Potential of Curcumin for the Treatment of Brain Tumors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, pp.1-14.

Kocaadam, B. and Şanlıer, N. (2015). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), pp.2889-2895.

Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. and Feeney, P. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), pp.3-26.

Lo, J., Kamarudin, M., Hamdi, O., Awang, K. and Kadir, H. (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), pp.3550-3559.

Morris, G., Goodsell, D., Halliday, R., Huey, R., Hart, W., Belew, R. and Olson, A. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19(14), pp.1639-1662.

Park, S., Jin, M., Kim, Y., Kim, Y. and Lee, S. (2012). Anti-inflammatory effects of aromatic-turmerone through blocking of NF- $\kappa$ B, JNK, and p38 MAPK signaling pathways in amyloid  $\beta$ -stimulated microglia. *International Immunopharmacology*, 14(1), pp.13-20.

Sulfahri, Arif, A., Iskandar, I. and Wardhani, R. (2019). In silico approach of antidiabetic compounds from *Caesalpinia crista* seed through docking analysis and ADMET predictions. *Journal of Physics: Conference Series*, 1341, p.022001.

Togar, B., Turkez, H., Tatar, A., Hacimuftuoglu, A. and Geyikoglu, F. (2014). Cytotoxicity and genotoxicity of zingiberene on different neuron cell lines in vitro. *Cytotechnology*, 67(6), pp.939-946.

Wang, H., Oo Khor, T., Shu, L., Su, Z., Fuentes, F., Lee, J. and Tony Kong, A. (2012). Plants vs. Cancer: A Review on Natural Phytochemicals in Preventing and

Treating Cancers and Their Druggability. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12(10), pp.1281-1305.

Zhang, Y., Dube, C., Gibert, M., Cruickshanks, N., Wang, B., Coughlan, M., Yang, Y., Setiady, I., Deveau, C., Saoud, K., Grello, C., Oxford, M., Yuan, F. and Abounader, R. (2018). The p53 Pathway in Glioblastoma. *Cancers*, 10(9), p.297.