

Docking Ginsenosida Rg3 pada ALK Kanker Paru

Haura Syabihah^{*}, Taufik Muhammad Fakhri, Tegar Achsendo Yuniarta

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

haurasyabihah09@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com, tegar.achsendo@staff.ubaya.ac.id

Abstract. Lung cancer, particularly non-small cell lung cancer (NSCLC), is a leading cause of cancer-related mortality worldwide. *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) is a crucial therapeutic target in NSCLC, and the discovery of novel inhibitors remains essential. Ginsenoside Rg3, a bioactive compound derived from *Panax ginseng*, has been reported to exhibit anticancer activity through various molecular pathways. This study aimed to evaluate the potential of Ginsenoside Rg3 as an ALK inhibitor using a molecular docking approach. The 3D structure of ALK (PDB ID: 2XP2) was obtained from the Protein Data Bank, and the ligand structure was sourced from PubChem. Docking simulations were performed using AutoDock Tools 1.5.7, and interactions were analyzed using Discovery Studio Visualizer. The results revealed a binding affinity of -6.33 kcal/mol, with key residues such as ASP1203, SER1206, and GLU1210 forming hydrogen bonds and hydrophobic interactions. These findings suggest that Ginsenoside Rg3 has a favorable binding profile toward ALK and holds potential as a natural-based candidate for lung cancer therapy. Further experimental studies are needed to validate its biological activity.

Keywords: *Ginsenoside Rg3, ALK, Lung Cancer.*

Abstrak. Kanker paru, khususnya jenis *non-small cell lung cancer* (NSCLC), merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi akibat kanker secara global. Protein *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) merupakan target terapi yang penting dalam NSCLC, dan pencarian inhibitor baru terus dikembangkan. Ginsenosida Rg3, senyawa aktif dari *Panax ginseng*, diketahui memiliki aktivitas antikanker melalui berbagai jalur molekuler. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi Ginsenosida Rg3 sebagai inhibitor ALK menggunakan pendekatan molecular docking. Struktur protein ALK diperoleh dari PDB (ID: 2XP2) dan ligan Rg3 dari PubChem. Docking dilakukan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7, dan interaksi dianalisis melalui Discovery Studio Visualizer. Hasil menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar $-6,33$ kcal/mol, dengan keterlibatan residu aktif seperti ASP1203, SER1206, dan GLU1210 dalam pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Temuan ini menunjukkan bahwa Ginsenosida Rg3 memiliki afinitas ikatan yang cukup baik terhadap ALK dan berpotensi sebagai kandidat awal untuk pengembangan terapi kanker paru berbasis bahan alam. Studi lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya secara eksperimental.

Kata Kunci: *Ginsenosida Rg3, ALK, Kanker Paru.*

A. Pendahuluan

Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi akibat kanker di seluruh dunia, dengan non-small cell lung cancer (NSCLC) sebagai tipe yang paling sering ditemukan, mencakup sekitar 85% dari seluruh kasus kanker paru (Sung et al., 2021). Meskipun berbagai kemoterapi dan terapi target telah dikembangkan, resistensi obat dan efek samping sistemik masih menjadi tantangan besar dalam pengobatan jangka panjang (Herbst et al., 2018).

Salah satu target molekuler yang penting dalam terapi NSCLC adalah anaplastic lymphoma kinase (ALK), sebuah reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Mutasi atau translokasi gen ALK menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan abnormal, sehingga berperan sebagai onkogen pada kanker paru, khususnya pada pasien non-perokok atau usia muda. Penghambatan aktivitas ALK dengan inhibitor seperti crizotinib telah menunjukkan hasil klinis yang signifikan, namun resistensi sekunder masih sering terjadi (Solomon et al., 2014).

Dalam konteks pencarian senyawa alami sebagai alternatif terapi, Panax ginseng telah dikenal luas dalam pengobatan tradisional Asia karena kandungan metabolit sekundernya yang bersifat farmakologis. Salah satu komponen bioaktif utamanya adalah ginsenosida Rg3, sebuah saponin triterpenoid yang terbukti memiliki aktivitas antitumor melalui berbagai mekanisme, seperti induksi apoptosis, penghambatan angiogenesis, dan modulasi jalur pensinyalan seluler seperti PI3K/Akt dan mTOR (Kim et al., 2012). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa Rg3 dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi, serta menurunkan ekspresi protein yang berperan dalam pertumbuhan tumor dan metastasis (Li et al., 2020). Dengan profil tersebut, ginsenosida Rg3 dianggap sebagai kandidat potensial dalam pengembangan obat kanker berbasis bahan alam.

Molecular docking merupakan pendekatan *in silico* yang digunakan untuk memprediksi orientasi dan afinitas ikatan antara senyawa kecil (ligan) dengan target protein. Metode ini banyak digunakan dalam tahap awal penemuan obat karena mampu menyaring senyawa berdasarkan energi ikatan dan interaksi spesifik pada situs aktif protein target (Agu et al., 2023).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi ginsenosida Rg3 sebagai kandidat inhibitor terhadap target ALK melalui pendekatan *molecular docking*. Diharapkan, hasil penelitian ini dapat memberikan dasar teoritis dalam pengembangan terapi kanker paru yang lebih efektif dan minim efek samping.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi potensi interaksi senyawa ginsenosida RG3 terhadap protein target ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). Seluruh data yang digunakan merupakan data sekunder yang diperoleh dari basis data terbuka dan literatur ilmiah. Struktur tiga dimensi protein ALK diunduh dari Protein Data Bank (PDB ID: 2XP2), kemudian dipersiapkan menggunakan perangkat lunak Biovia Discovery Studio Visualizer dan AutoDock Tools 1.5.7 dengan cara mempersiapkan protein dan ligan alami, menghilangkan air, serta menambahkan hidrogen polar untuk proses *docking*. Struktur ginsenosida RG3 diambil dari database PubChem (CID: 9918693) dan diubah menjadi format 3D (.pdb) menggunakan Chem3D.

Proses docking dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5.7. Penentuan grid box dilakukan berdasarkan lokasi situs aktif pada protein ALK yang telah ditentukan melalui validasi analisis terhadap ligan ko-kristal. Parameter docking diatur untuk mendapatkan konformasi ikatan terbaik berdasarkan nilai *binding affinity* yang dihasilkan (dalam satuan kcal/mol). Semakin negatif nilai *binding affinity*, semakin tinggi afinitas ligan terhadap target protein. Hasil docking dianalisis menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer untuk mengidentifikasi jenis interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan π - π stacking, serta mengamati residu-residu aktif yang berperan dalam ikatan. Sebagai pembandingan, digunakan inhibitor ALK yang telah disetujui secara klinis seperti crizotinib, untuk menilai potensi relatif dari senyawa ginsenosida RG3.

Analisis data mencakup perbandingan nilai *binding affinity*, pola interaksi dengan residu kunci, serta posisi ikatan ligan terhadap kantong aktif protein. Penelitian ini bertujuan memberikan gambaran awal potensi Ginsenosida RG3 sebagai inhibitor ALK yang relevan untuk pengembangan kandidat obat kanker paru berbasis senyawa alami.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Kanker paru, terutama jenis non-small cell lung cancer (NSCLC), merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi akibat kanker secara global. Salah satu target molekuler penting dalam terapi NSCLC adalah Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), sebuah reseptor tirosin kinase yang, apabila mengalami translokasi atau mutasi, dapat memicu aktivasi jalur pensinyalan abnormal yang mengarah pada proliferasi sel kanker dan resistensi terhadap pengobatan (Soda et al., 2007). Inhibitor ALK seperti crizotinib dan alectinib telah memberikan harapan baru bagi pasien dengan mutasi ALK-positif. Namun, efektivitas jangka panjang dari obat-obatan ini sering kali terhambat oleh munculnya resistensi sekunder yang membuat pasien kambuh dalam waktu singkat (Smolle et al., 2021).

Dalam konteks ini, pencarian alternatif terapi berbasis bahan alam semakin banyak dikaji. Senyawa alami cenderung memiliki toksisitas yang lebih rendah dan aktivitas farmakologis multipotensial yang menjanjikan. Salah satu kandidat yang menonjol adalah Ginsenosida Rg3, yaitu senyawa triterpenoid saponin yang ditemukan dalam tanaman *Panax ginseng*. Ginsenosida Rg3 telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker melalui berbagai mekanisme, antara lain menghambat angiogenesis, memicu apoptosis, serta memodulasi jalur pensinyalan penting seperti PI3K/Akt, mTOR, dan VEGF, yang semuanya terkait erat dengan pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker (Wang et al., 2018).

Mengingat bahwa ALK juga berperan pada jalur-jalur pensinyalan tersebut, Ginsenosida Rg3 menjadi kandidat potensial sebagai penghambat jalur ALK. Meski belum banyak studi yang secara langsung mengevaluasi interaksi antara Ginsenosida Rg3 dan protein ALK, pendekatan *in silico* seperti molecular docking menjadi metode yang efisien untuk menyaring dan memprediksi potensi interaksi molekul secara teoritis sebelum dilakukan uji biologis lebih lanjut.

Molecular docking merupakan metode komputasi yang banyak digunakan dalam penemuan dan pengembangan obat karena mampu memprediksi interaksi antara senyawa uji dengan target protein berdasarkan struktur tiga dimensi dan energi ikatannya (Agu et al., 2023). Dalam penelitian ini, senyawa Ginsenosida Rg3, komponen aktif dari *Panax ginseng*, dievaluasi kemampuannya untuk berinteraksi dengan protein Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), yang merupakan salah satu target penting dalam terapi kanker paru, khususnya jenis *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Mutasi atau translokasi pada gen ALK diketahui menyebabkan aktivasi abnormal jalur pensinyalan yang memicu proliferasi dan ketahanan sel kanker terhadap terapi (Soda et al., 2007).

Ginsenosida Rg3 telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker yang luas, termasuk menghambat angiogenesis, memicu apoptosis, serta mengatur jalur PI3K/Akt dan VEGF yang merupakan jalur hilir dari aktivitas ALK (Hong et al., 2021). Oleh karena itu, senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan sebagai inhibitor alami terhadap ALK. Studi docking dilakukan untuk memetakan kekuatan afinitas serta pola interaksi Ginsenosida Rg3 terhadap kantong aktif ALK, yang kemudian dianalisis guna menilai kelayakan farmakologisnya sebagai kandidat terapi kanker paru berbasis bahan alam.

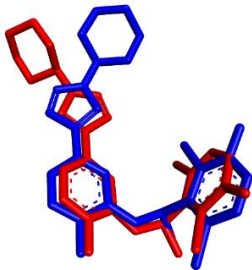
Validasi Metode

Pada tahapan ini, dilakukan proses validasi terhadap protein target, yaitu *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) yang berperan sebagai reseptor dalam terapi kanker paru. Struktur protein ALK diperoleh dari basis data Protein Data Bank (PDB) dengan kode 2XP2, yang merupakan bentuk kristal dari protein tersebut dalam keadaan terikat dengan ligan aslinya (Cui et al., 2011).

Validasi dilakukan dengan menyiapkan struktur protein dan ligan asli menggunakan perangkat lunak Biovia Discovery Studio Visualizer. Setelah itu, penyusunan ulang molekul dilakukan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7 dengan cara menyesuaikan posisi serta ukuran *grid box* agar mencakup keseluruhan situs pengikatan. Proses *redocking* kemudian dijalankan untuk memperoleh koordinat x, y, dan z secara akurat, yang selanjutnya digunakan sebagai tolak ukur dalam evaluasi interaksi senyawa uji (Lestari et al., 2024). Informasi mengenai pengaturan *grid box* dapat dilihat pada **Tabel 1**, dan visualisasi hasil validasi *docking* disajikan pada **Gambar 1**.

Tabel 1. Hasil Pengaturan Grid Box

Ukuran Grid Box			Ukuran Grid Center			RMSD
X	Y	Z	X	Y	Z	
64	60	60	29.697	47.794	8.863	1,823 Å



Gambar 1. Tumpang tindih ligan sebelum validasi (merah) dan setelah validasi (biru)

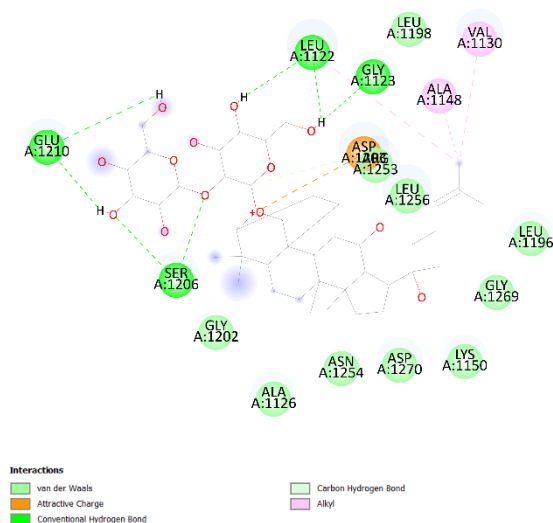
Validasi metode *docking* terhadap reseptor menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,823 Å, yang menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan telah memenuhi standar validasi. Nilai tersebut berada di bawah ambang batas 2 Å, sehingga dapat disimpulkan bahwa parameter yang diterapkan dalam simulasi telah sesuai dan menghasilkan prediksi posisi ligan yang dapat diterima secara struktural (Lestari et al., 2024).

Docking Senyawa Ginsenosida Rg3

Dari hasil *molecular docking* yang dilakukan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7, Ginsenosida Rg3 menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar **−6,33 kcal/mol** terhadap situs aktif protein ALK. Nilai ini menunjukkan bahwa terdapat interaksi energetik yang cukup stabil antara Ginsenosida Rg3 dan protein target, mengingat bahwa dalam kajian *docking*, nilai energi di bawah −6 kcal/mol sudah termasuk dalam kategori afinitas sedang hingga baik (Meng et al., 2012). Dimana hasil docking dan visualisasi interaksi dapat dilihat pada **Tabel 2** dan **Gambar 2**.

Tabel 2. Hasil Docking Senyawa Terhadap ALK

Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)	Interacting Residue	Category	Type of interaction
Crizotinib (Native Ligand)	-8,27	A:MET1199	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLU1197	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:MET1199	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:MET1199	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:LEU1256	Hydrophobic	Pi-Sigma
		A:LEU1256	Hydrophobic	Pi-Sigma
		A:LEU1122	Hydrophobic	Alkyl
		A:ALA1148	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:LEU1122	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:ASP1203	Electrostatic	Attractive Charge
		A:SER1206	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER1206	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:LEU1122	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:LEU1122	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
Ginsenosida Rg3	-6,33	A:GLY1123	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLU1210	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLU1210	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER1206	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:ASP1203	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:ALA1148	Hydrophobic	Alkyl
		A:LEU1122	Hydrophobic	Alkyl
		A:VAL1130	Hydrophobic	Alkyl



Gambar 2. Visualisai Interaksi Residu Asam Amino Ginsenosida Rg3 dengan ALK

Hasil analisis interaksi molekuler menunjukkan bahwa Ginsenosida Rg3 berikatan dengan sejumlah residu penting pada situs aktif ALK, antara lain **ASP1203, SER1206, LEU1122, GLY1123, GLU1210, ALA1148, dan VAL1130**. Interaksi yang terjadi terdiri dari berbagai jenis ikatan non-kovalen, yaitu ikatan hidrogen konvensional, ikatan hidrogen karbon, interaksi elektrostatis, serta interaksi hidrofobik seperti alkil. Dominasi ikatan hidrogen dalam interaksi ini menunjukkan bahwa ligan memiliki kemampuan untuk membentuk hubungan polar yang cukup kuat dengan gugus fungsional pada rantai samping residu target. Secara spesifik, interaksi dengan residu SER1206 dan GLU1210 mengindikasikan keterlibatan gugus hidroksil dan gugus karboksilat dalam membentuk jembatan hidrogen, yang dapat meningkatkan kekakuan dan kestabilan kompleks ligan–reseptor (Banu et al., 2025).

Residu ASP1203 dan GLU1210 sendiri dikenal sebagai bagian dari daerah aktif penting pada domain kinase ALK, yang bertanggung jawab dalam proses fosforilasi substrat dan aktivasi jalur pensinyalan sel. Interaksi Ginsenosida Rg3 dengan residu-residu ini menandakan adanya kemungkinan kompetisi dengan ATP atau inhibitor lain yang berikatan pada lokasi yang sama, sehingga membuka peluang senyawa ini untuk bertindak sebagai inhibitor kompetitif (Bossi et al., 2010). Selain itu, keterlibatan residu hidrofobik seperti LEU1122, ALA1148, dan VAL1130 memperkuat afinitas pengikatan melalui efek van der Waals dan kontribusi hidrofobik, yang secara umum penting dalam pengikatan jangka panjang dan stabilisasi kompleks (Muhammed & Aki-Yalcin, 2022).

Jika dibandingkan dengan inhibitor ALK generasi pertama yaitu crizotinib sebagai *native ligand* yang memiliki *binding affinity* -8,27 kcal/mol, nilai afinitas Rg3 memang lebih rendah. Namun, mengingat struktur Rg3 yang kompleks dan polar, serta kemampuannya menjangkau banyak titik interaksi sekaligus (multi-point binding), hasil ini tetap signifikan. Ginsenosida Rg3 memiliki struktur dasar dammaran dengan gugus glikosida di berbagai posisi, yang memberikan fleksibilitas serta peluang interaksi dengan berbagai jenis residu. Fleksibilitas konformasi senyawa ini berpotensi meningkatkan adaptasi ligan terhadap dinamika kantong aktif protein, sesuatu yang tidak dimiliki banyak senyawa sintetik kecil (Valdés-González et al., 2023).

Secara biologis, Ginsenosida Rg3 telah terbukti dalam berbagai studi memiliki aktivitas antitumor, termasuk kemampuan menginduksi apoptosis, menekan angiogenesis, dan menghambat metastasis. Salah satu mekanisme yang dilaporkan adalah modulasi jalur PI3K/Akt, VEGF, dan mTOR, yang merupakan jalur hilir dari aktivasi ALK. Ini menunjukkan adanya keselarasan antara efek biologis Ginsenosida Rg3 dan target molekuler ALK, memperkuat hipotesis bahwa senyawa ini memiliki potensi sebagai penghambat jalur ALK secara langsung atau tidak langsung (Wang et al., 2018).

Penelitian Wang et al., (2018) menunjukkan bahwa Ginsenosida Rg3 tidak hanya memiliki efek sitotoksik langsung, tetapi juga meningkatkan efektivitas kemoterapi konvensional dan menurunkan ekspresi protein resistan seperti MDR1 dan Bcl-2. Hal ini menjadikannya kandidat ideal untuk dikembangkan sebagai agen tunggal maupun dalam terapi kombinasi. Dengan demikian, meskipun nilai *binding affinity* Rg3 tidak sekuat inhibitor sintetik, sifat alaminya yang lebih aman dan potensinya sebagai *multi-target agent* memberikan nilai tambah yang besar.

Dengan temuan ini, dapat disimpulkan bahwa Ginsenosida Rg3 menunjukkan kemampuan awal yang menjanjikan sebagai penghambat ALK. Studi lanjutan melalui simulasi dinamika molekul (*molecular dynamics simulation*), uji *in vitro* pada sel kanker ALK-positif, serta pengujian farmakokinetik akan diperlukan untuk memverifikasi potensi farmakologis ini secara lebih menyeluruh.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi *in silico* menggunakan metode molecular docking, senyawa Ginsenosida Rg3 menunjukkan potensi interaksi yang baik terhadap target protein ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), yang berperan penting dalam perkembangan kanker paru jenis *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Nilai *binding affinity* sebesar $-6,33$ kcal/mol serta keterlibatan residu-residu penting seperti ASP1203, SER1206, dan GLU1210 menunjukkan bahwa Ginsenosida Rg3 mampu berikatan stabil melalui berbagai jenis interaksi non-kovalen, termasuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik.

Interaksi ini mengindikasikan kemungkinan Ginsenosida Rg3 untuk menghambat aktivitas katalitik ALK secara kompetitif. Meskipun nilai afinitasnya belum melebihi inhibitor sintetik seperti crizotinib, Ginsenosida Rg3 tetap menjanjikan sebagai kandidat awal inhibitor alami yang berpotensi lebih aman dan bersifat multitarget. Oleh karena itu, hasil ini dapat menjadi dasar awal dalam pengembangan terapi kanker paru berbasis bahan alam, yang perlu ditindaklanjuti melalui studi eksperimental lanjutan, baik *in vitro* maupun *in vivo*, untuk membuktikan efektivitas dan mekanisme biologisnya secara lebih menyeluruh.

Ucapan Terimakasih

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan artikel ini berkat rahmat dan izin-Nya. Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm. dan Bapak Tegar Achsendo Yuniarta, S.Farm., M.Si. selaku dosen pembimbing, atas segala bimbingan, arahan, ilmu, dan dukungan yang telah diberikan selama proses penyusunan artikel ini. Semoga segala bantuan dan ilmu yang diberikan menjadi amal jariyah dan mendapat balasan terbaik dari Allah SWT

Daftar Pustaka

- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Banu, H., Al-Shammari, E., Shahanawaz, S., Azam, F., Patel, M., Alarifi, N. A., Ahmad, M. F., Adnan, M., & Ashraf, S. A. (2025). Insights into the Therapeutic Targets and Molecular Mechanisms of *Eruca sativa* Against Colorectal Cancer: An Integrated Approach Combining Network Pharmacology, Molecular Docking and Dynamics Simulation. *Pharmaceuticals*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ph18040453>
- Bossi, R. T., Saccardo, M. B., Ardini, E., Menichincheri, M., Rusconi, L., Magnaghi, P., Orsini, P., Avanzi, N., Borgia, A. L., Nesi, M., Bandiera, T., Fogliatto, G., & Bertrand, J. A.

- (2010). Crystal structures of anaplastic lymphoma kinase in complex with ATP competitive inhibitors. *Biochemistry*, 49(32). <https://doi.org/10.1021/bi1005514>
- Cui, J. J., Tran-Dubé, M., Shen, H., Nambu, M., Kung, P. P., Pairish, M., Jia, L., Meng, J., Funk, L., Botrous, I., McTigue, M., Grodsky, N., Ryan, K., Padrique, E., Alton, G., Timofeevski, S., Yamazaki, S., Li, Q., Zou, H., ... Edwards, M. P. (2011). Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(18). <https://doi.org/10.1021/jm2007613>
- Herbst, R. S., Morgensztern, D., & Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. In *Nature* (Vol. 553, Issue 7689). <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- Hong, H., Baatar, D., & Hwang, S. G. (2021). Anticancer Activities of Ginsenosides, the Main Active Components of Ginseng. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8858006>
- Kim, J. W., Jung, S. Y., Kwon, Y. H., Lee, S. H., Lee, J. H., Lee, B. Y., & Kwon, S. M. (2012). Ginsenoside Rg3 inhibits endothelial progenitor cell differentiation through attenuation of VEGF-dependent Akt/eNOS signaling. *Phytotherapy Research*, 26(9). <https://doi.org/10.1002/ptr.3722>
- Lestari, N. A., Isrul, M., Ramadhan, D. S. F., & Fatahu. (2024). Skrining Virtual Berbasis Farmakofor Dari Database Bahan Alam Sebagai Inhibitor Alosterik Mutan T790M/C797 EGFR Untuk Penemuan Obat Kanker Paru. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(3), 168–186. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v3i3.102>
- Li, X., Chu, S., Lin, M., Gao, Y., Liu, Y., Yang, S., Zhou, X., Zhang, Y., Hu, Y., Wang, H., & Chen, N. (2020). Anticancer property of ginsenoside Rh2 from ginseng. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 203). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112627>
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2012). Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*, 7(2). <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Muhammed, M. T., & Aki-Yalcin, E. (2022). Molecular Docking: Principles, Advances, and Its Applications in Drug Discovery. *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(3). <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>
- Smolle, E., Taucher, V., Lindenmann, J., Jost, P. J., & Pichler, M. (2021). Current knowledge about mechanisms of drug resistance against ALK inhibitors in non-small cell lung cancer. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/cancers13040699>
- Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., Fujiwara, S. I., Watanabe, H., Kurashina, K., Hatanaka, H., Bando, M., Ohno, S., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Niki, T., Sohara, Y., Sugiyama, Y., & Mano, H. (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448(7153). <https://doi.org/10.1038/nature05945>

- Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., Iyer, S., Reisman, A., Wilner, K. D., Tursi, J., & Blackhall, F. (2014). First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer . *New England Journal of Medicine*, 371(23). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408440>
- 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). <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Valdés-González, J. A., Sánchez, M., Moratilla-Rivera, I., Iglesias, I., & Gómez-Serranillos, M. P. (2023). Immunomodulatory, Anti-Inflammatory, and Anti-Cancer Properties of Ginseng: A Pharmacological Update. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/molecules28093863>
- Wang, J., Tian, L., Khan, M. N., Zhang, L., Chen, Q., Zhao, Y., Yan, Q., Fu, L., & Liu, J. (2018). Ginsenoside Rg3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF- κ B mediated epithelial–mesenchymal transition and stemness. *Cancer Letters*, 415. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.037>
- Prahayati, S. (2023). No Title Uji In Silico Aktivitas Senyawa Kumarin Turunannya Terhadap Enzim Alfa Glukosidase Antidiabetes. *Jurnal Riset Farmasi*, Vol 3 no 1. <https://doi.org/https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2343>
- Prameswari, K. U. (2023). Penelusuran Pustaka Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antibakteri Untuk Penyakit Infeksi Saluran Kemih. *Jurnal Riset Farmasi*, Vol 3 no 1. <https://doi.org/https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2360>
- Triandri Permana, & Fitrianti Darusman. (2023). Peranan Metode Desain Eksperimen dalam Formulasi Sediaan Farmasi. *Jurnal Riset Farmasi*, 57–64. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2695>