

Literature Review: Comparison of Activity of Chemical Compounds with Potential as Oral Breast Cancer Drug Candidates Using the In Silico Method

Literature Review : Perbandingan Aktivitas Senyawa Kimia Yang Berpotensi Sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara Oral Menggunakan Metode In Silico

Muthia Nur Akifah ^{a*}, Dandy Satria Damara ^a, Indah Syah Putri ^a, Marshah Rahmawati Utami ^a

^a Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding Authors: muthianur018@gmail.com

Abstract

Breast cancer is a type of cancer with a high prevalence rate, especially in women, which contributes significantly to the global death rate from cancer. This disease is characterized by abnormal cell growth that attacks body tissues and is often difficult to treat due to the limitations of effective treatment and minimal side effects. Although treatments such as chemotherapy, surgery, and radiation therapy are available, significant side effects, including impaired patients' quality of life, remain a major challenge. Therefore, a new approach is needed to find drug candidates with high efficacy and lower side effects. This study aims to compare the activity of chemical compounds that have the potential to be used as a breast cancer drug using the in silico method. The method involves computer simulations to evaluate molecular interactions with cancer receptors, such as ER- α and HER-2, as well as verify their pharmacokinetic feasibility through compliance with Lipinski's rules. This review literature draws on eight relevant recent studies, showing that some compounds have significant activity against cancer receptors and meet pharmacokinetic criteria for oral administration. The results of the analysis revealed that Longipinocarvone compounds had the best affinity for ER- α receptors (-8.20 kcal/mol), while Galagin showed the best affinity for HER-2 (-7.79 kcal/mol). Both also meet Lipinski's rule, indicating the potential to be developed into an oral drug. This in silico simulation provides efficient and cost-effective initial insight into the drug discovery process. The study concluded that both compounds have the potential to be promising breast cancer drug candidates, although further validation through in vitro and in vivo trials is needed to support these results.

Keywords: Potential Cancer Drugs, Breast Cancer, Lipinski, Binding Affinity, In silico.

Abstrak

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat prevalensi tinggi, terutama pada wanita, yang berkontribusi signifikan terhadap angka kematian global akibat kanker. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang menyerang jaringan tubuh dan umumnya sulit ditangani karena keterbatasan pengobatan yang efektif dan minim efek samping. Meskipun pengobatan seperti kemoterapi, pembedahan, dan terapi radiasi tersedia, efek samping yang signifikan, termasuk gangguan kualitas hidup pasien, tetap menjadi tantangan utama. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan baru untuk menemukan kandidat obat dengan efikasi tinggi dan efek samping yang lebih rendah. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan aktivitas senyawa kimia yang berpotensi sebagai obat kanker payudara menggunakan metode *in silico*. Metode ini melibatkan simulasi komputer untuk mengevaluasi interaksi molekul terhadap reseptor kanker, seperti ER- α dan HER-2, serta memverifikasi kelayakan farmakokinetiknya melalui kepatuhan terhadap aturan Lipinski (Ro5). Literatur review ini mengacu pada delapan studi terkini yang relevan, menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki aktivitas signifikan terhadap reseptor kanker dan memenuhi kriteria farmakokinetik untuk pemberian oral. Hasil analisis mengungkapkan bahwa senyawa

Longipinocarvone memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor ER- α (-8,20 kcal/mol), sementara Galagin menunjukkan afinitas terbaik terhadap HER-2 (-7,79 kcal/mol). Keduanya juga memenuhi aturan Lipinski (Ro5), menunjukkan potensi untuk dikembangkan menjadi obat oral. Simulasi *in silico* ini memberikan wawasan awal yang efisien dan hemat biaya dalam proses penemuan obat. Studi ini menyimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki potensi sebagai kandidat obat kanker payudara yang menjanjikan, meskipun validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk mendukung hasil ini.

Kata Kunci: Potensi Obat Kanker, Kanker Payudara, Lipinski, Binding Affinity, *In silico*.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 21/11/2024,
Revised: 18/09/2025,
Accepted: 22/10/2025,
Available Online: 27/10/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.679>

Pendahuluan

Kanker termasuk salah satu penyakit degeneratif yang sangat berbahaya serta menjadi ancaman serius bagi kesehatan global. Berdasarkan data GLOBOCAN 2023, kanker masih menjadi penyebab kematian kedua terbanyak di dunia dengan lebih dari 20 juta kasus baru dan hampir 9.7 juta kematian setiap tahunnya (GLOBOCAN, 2023). Kanker ditandai oleh pertumbuhan sel tubuh yang abnormal, berlangsung secara terus-menerus tanpa terkendali, dan pada akhirnya menyerang serta merusak jaringan sehat [1,2]. Salah satu jenis kanker dengan prevalensi tinggi adalah kanker payudara, yang menjadi tantangan besar dalam bidang kesehatan masyarakat, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Menurut GLOBOCAN 2023, kanker payudara menyumbang lebih dari 65.000 kasus baru di Indonesia dengan angka kematian lebih dari 22.000 jiwa, sehingga menjadikannya kanker dengan prevalensi tertinggi di tanah air. Penyakit ini dapat menyerang pria maupun wanita, meskipun prevalensinya jauh lebih tinggi pada wanita.

Berdasarkan data sebelumnya, pada tahun 2006 tercatat 212.920 kasus baru kanker payudara pada wanita dan 1.720 kasus baru pada pria, dengan angka kematian mencapai 40.970 kasus pada wanita dan 460 kasus pada pria. Di Indonesia, kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering didiagnosis setelah kanker serviks, dengan angka kejadian mencapai 11% dari total kasus kanker. Kondisi ini menjadikan kanker payudara sebagai salah satu masalah kesehatan utama yang memerlukan perhatian serta penanganan serius. Survei Kanker Payudara Jakarta pada bulan April 2001 hingga April 2003, misalnya, melaporkan pemeriksaan terhadap 2.834 perempuan dengan benjolan di payudara. Dari jumlah tersebut, 2.229 (78%) terdiagnosis tumor jinak, 368 (13%) menderita kanker payudara, dan sisanya mengalami infeksi atau kelainan bawaan pada payudara (Djoerban, 2003). Data-data tersebut, apabila dipadukan dengan informasi terbaru dari GLOBOCAN 2023, semakin menunjukkan bahwa kanker payudara tetap menjadi beban besar bagi kesehatan masyarakat hingga saat ini.

Menurut Suhan Nanto & Janar Wulan (2017.), terdapat dua kategori utama faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya kanker payudara, yaitu faktor genetik dan non-genetik. Faktor genetik meliputi riwayat keluarga dengan penyakit serupa serta kelainan bawaan yang umumnya terkait dengan gangguan pada hormon estrogen dan progesteron. Sementara itu, faktor non-genetik meliputi aspek demografis, kondisi lingkungan, serta faktor yang berkaitan dengan sistem reproduksi individu. Keterkaitan genetik pada kanker payudara sebagian besar dipengaruhi oleh kehadiran reseptor penanda kanker seperti Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2). Di antara ketiganya, reseptor estrogen memiliki peran paling signifikan karena fungsinya dalam proses

biologis tubuh. Reseptor estrogen (ER) merupakan bagian dari reseptor inti yang bertugas memediasi efek hormon estrogen dalam tubuh [4]. Pada sekitar 70% kasus kanker payudara, ditemukan adanya ekspresi berlebihan dari ER, sehingga menjadikannya penanda penting dalam menentukan sensitivitas kanker terhadap terapi berbasis antiestrogen. Selain itu, ER juga digunakan untuk mengevaluasi efektivitas kemoterapi preventif pada pasien dengan risiko tinggi kanker payudara [5]. Reseptor estrogen terdiri atas dua jenis utama, yaitu ER- α dan ER- β . ER- α sering dikaitkan dengan peningkatan proliferasi sel ketika berinteraksi dengan ligannya, sehingga berkontribusi pada pertumbuhan kanker. Sebaliknya, ER- β lebih terkait dengan peran prognosis perjalanan penyakit, sehingga memberikan potensi dalam menentukan strategi terapi yang lebih tepat [6].

Pemahaman mengenai peran reseptor ini sangat penting dalam pengembangan pendekatan pengobatan yang lebih efektif, seperti terapi berbasis antiestrogen atau penggunaan inhibitor spesifik. Dengan memahami faktor genetik dan mekanisme kerja reseptor ini, pengobatan yang lebih individual dan bertarget dapat dikembangkan untuk meningkatkan tingkat keberhasilan serta kualitas hidup pasien kanker payudara. Pengobatan kanker pada umumnya meliputi kemoterapi, pembedahan, dan terapi radiasi [7]. Namun, efek samping yang tidak diinginkan sering kali timbul dan berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, penggunaannya harus dibatasi dan dipertimbangkan secara matang guna memperoleh pengobatan terbaik bagi pasien kanker [8].

Tamoxifen merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam pengobatan kanker, terutama sebagai antagonis ER- α dan termasuk modulator reseptor estrogen selektif (Selective Estrogen Receptor Modulator/SERM) is. Akan tetapi, penggunaan tamoxifen diketahui dapat menimbulkan sejumlah efek samping, seperti pembekuan darah, stroke, kanker rahim, dan katarak [9,10]. Secara umum, obat-obatan berbasis sintesis kimia masih banyak digunakan untuk terapi kanker. Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa obat-obatan tersebut sering menimbulkan efek samping, termasuk muntah, diare, rambut rontok, dan insomnia [11]. Efek samping tersebut dapat memengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan, dan hingga saat ini, belum ditemukan pengobatan kanker dengan efek samping minimal. Oleh karena itu, penelitian untuk mengembangkan obat baru terus dilakukan, termasuk melalui metode *in silico*, yang memungkinkan pengujian awal secara komputasi untuk mempercepat proses penemuan obat.

Metode *in silico*, atau yang juga dikenal sebagai farmakologi komputasi, merupakan pendekatan modern yang memanfaatkan perangkat lunak untuk mengumpulkan, menganalisis, dan mengintegrasikan data biologis serta medis dari berbagai sumber. Teknik ini memungkinkan pembuatan model komputer atau simulasi berdasarkan informasi yang tersedia, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi hasil, merumuskan hipotesis, serta mendorong inovasi dalam bidang medis dan terapeutik [12]. Dibandingkan dengan metode konvensional yang memerlukan waktu panjang dan biaya besar, *in silico* menawarkan solusi yang lebih efisien dan hemat biaya. Ribuan senyawa dapat disaring lebih cepat secara komputasi, sehingga hanya kandidat terbaik yang dilanjutkan pada tahap uji *in vitro* atau *in vivo* [13]. Dengan demikian, keunggulan metode *in silico* tidak hanya mempercepat proses skrining awal, tetapi juga mengurangi beban biaya serta risiko yang biasanya muncul pada tahap awal pengembangan obat.

Sejumlah penelitian telah dilakukan mengenai analisis senyawa kimia sebagai kandidat obat antikanker payudara menggunakan metode *in silico* untuk mensimulasikan aktivitas senyawa kimia tersebut terhadap reseptor kanker. Penelitian ini bertujuan membahas perbandingan aktivitas senyawa kimia yang berpotensi sebagai kandidat obat antikanker payudara, dengan fokus pada penerapan metode *in silico*. Diharapkan, dengan membandingkan senyawa kimia yang berpotensi sebagai kandidat obat antikanker payudara, penelitian ini dapat dikembangkan ke tahap selanjutnya untuk menghasilkan obat antikanker dengan efek samping minimal.

Metode

Penelitian ini dilakukan menggunakan pendekatan literature review, yaitu metode yang berfokus pada analisis literatur secara kualitatif dan deskriptif. Metode ini bertujuan untuk mengumpulkan, mengevaluasi, dan menyusun ringkasan dari berbagai hasil penelitian terdahulu yang relevan dengan topik penelitian. Fokus penelitian adalah membandingkan aktivitas senyawa kimia sebagai kandidat obat antikanker payudara menggunakan metode *in silico*. Pencarian artikel dilakukan dengan *hand searching* pada basis data Google Scholar dan PubMed menggunakan kata kunci: “Potensi Obat Kanker”, “Kanker Payudara”,

"Lipinski", "Binding Affinity", dan "in silico". Dari hasil pencarian diperoleh delapan artikel jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah artikel berbahasa Indonesia atau Inggris yang diterbitkan pada rentang tahun 2016 hingga 2024. Pemilihan batas tahun 2016 didasarkan pada perkembangan signifikan metode *in silico* dalam penelitian obat kanker sejak periode tersebut, di mana penggunaan *molecular docking*, aturan Lipinski (*Rule of Five*), dan parameter *binding affinity* semakin luas diterapkan dan distandardisasi dalam penelitian farmasi modern. Artikel yang dimasukkan harus membahas senyawa kimia sebagai kandidat obat antikanker payudara dengan uji *in silico* yang menyajikan data aturan Lipinski (Ro5) serta informasi *binding affinity*. Adapun kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak terkait dengan kanker payudara (misalnya fokus pada kanker jenis lain), artikel terbitan sebelum 2016, serta artikel yang hanya berupa ulasan umum tanpa menyajikan data *in silico* terkait Lipinski dan *binding affinity*.

Analisis dilakukan secara deskriptif kualitatif, di mana setiap artikel yang memenuhi kriteria dievaluasi terkait kesesuaian data (aturan Lipinski dan *binding affinity*) untuk kemudian dibandingkan dalam konteks aktivitas senyawa kimia sebagai kandidat obat antikanker payudara. Validitas dan reliabilitas data dijaga dengan membatasi sumber hanya dari artikel ilmiah yang terbit pada jurnal bereputasi dan terindeks (Google Scholar dan PubMed), serta dengan membandingkan kesesuaian hasil antar penelitian. Analisis dilakukan secara deskriptif untuk menyoroti pola, kesamaan, maupun perbedaan hasil penelitian.

Hasil dan Pembahasan

Table 1. Data perbandingan reseptor target, *violation*, *binding affinity*, dan *drug likeness* senyawa kimia

Penulis dan Tahun Terbit	Senyawa Kimia	Reseptor Target	Violation Aturan Lipinski (Ro5)	Binding Affinity	Drug Likeness
[14]	β -pinena	HER-2	0	-6,3	Ya
	limonena		0	-6,2	Ya
	1,8-cineol		0	-5,4	Ya
	linalool		0	-6,2	Ya
	α -terpine		0	-6,6	Ya
	Geraniol		0	-6,5	Ya
	β -fenil etilalkohol		0	-5,9	Ya
(Karim et al., 2023.)	Lapatinib	ER- α	1	-9,99	Ya
	Galokatekin		1	-6,86	Ya
	Aromadendren		1	-7,52	Ya
	Beta sitosterol		1	-12,30	Ya
	Kuersetin		0	-7,42	Ya
	Kariopilen oksida		0	-8,42	Ya
	Asam elagat		0	-7,60	Ya
	Hiperosida		2	-8,93	Tidak
	Asam oleanolat		1	-6,90	Ya
	Asam ursolat		1	-3,99	Ya
	Asam galat		0	-2,39	Ya
	Katekin		0	-3,20	Ya
	Apigenin		0	-7,42	Ya
	Kaempferol		0	-7,15	Ya
	Mirisetin		1	-6,78	Ya
[16]	7 α -hidroksi- β -sitosterol	ER- α	1	-10,75	Ya
	stigmast-5-en-3 β -ol		1	-10,08	Ya
[17]	Sabinene	ER- α	0	-5,10	Ya
	Cis – Ocimene		0	-4,74	Ya
	Beta-citronellol		0	-5,17	Ya

	Alpha-cubebene		0	-7,56	Ya
	Longipinocarvone		0	-8,20	Ya
	Betas- sesquiphellandrene		0	-7,04	Ya
	Alpha-humulene		0	-7,44	Ya
	Alloaromadendrene		0	-7,56	Ya
	Germacrene-d		0	-7,20	Ya
	Quercetin 7,4'-diglucoside		3	-4.3	Tidak
	Cyanidin 3-(6''-malonylglycoside)		3	-6.8	Tidak
	Tembetarine		0	-6.5	Ya
	Casuarictin		3	-8.9	Tidak
	Palmarumycin CP1		0	-9.2	Ya
[18]	Centellasaponin C	HER-2	3	-9.6	Tidak
	Cinnamtannin B1		3	-8.6	Tidak
	Curcumin		0	-5.3	Ya
	Pelargonin		3	-8.1	Tidak
	Rutin		3	-7.4	Tidak
	Cepharadione A		0	-5.8	Ya
	Hexahydrocurcumin		0	-5.3	Ya
[19]	1,4-Naphthalenedione- 2-ethyl-3- hydroxy	ER- α	0	-6,00	Ya
[20]	Andrographolide	HER-2	0	-5,42	Ya
	Dendronpholide G		1`	-3,67	Ya
[21]	Galagin	HER-2	0	-7.79	Ya

Data yang dianalisis dalam penelitian ini mencakup nilai *binding affinity* dan kepatuhan terhadap Rule of Five (Ro5). *Binding affinity* mengindikasikan energi minimum yang diperlukan reseptor untuk berinteraksi dengan ligan. Stabilitas interaksi antara ligan dan reseptor ditunjukkan oleh nilai *binding affinity* yang semakin kecil, menandakan interaksi yang lebih kuat nilai negatif pada *binding affinity* menunjukkan bahwa interaksi ligan-reseptor berlangsung secara spontan [22]. Selain itu, senyawa yang dipertimbangkan untuk dijadikan obat harus mematuhi Rule of Five yang dikembangkan oleh Lipinski. Aturan ini mencakup lima parameter, yaitu berat molekul relatif ≤ 500 Da, jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5 , jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , nilai $\log P \leq 5$, dan refraktivitas molar antara 40-130 [23]. Rule of Five merupakan panduan penting untuk memprediksi apakah suatu senyawa cocok digunakan sebagai obat oral. Metode ini bertujuan untuk mempercepat proses penemuan dan pengembangan obat dengan mengevaluasi kelarutan serta permeabilitas senyawa calon obat melalui jalur oral. Jika suatu senyawa memiliki kurang dari dua pelanggaran terhadap aturan Lipinski (Ro5), maka senyawa tersebut dianggap memenuhi kriteria untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat oral yang aman (Karim et al., 2023).

Dalam penelitian yang dilakukan Rizky Pratama et al. (2022) analisis aturan Lipinski (Ro5) dilakukan terhadap senyawa minyak atsiri dari bunga *Michelia alba*, seperti α -terpineol, geraniol, β -pinen, limonen, linalool, 1,8-cineol, dan β -fenil etilalkohol. Studi molecular docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa dari minyak atsiri bunga *Michelia alba* berinteraksi kuat dengan protein target HER-2, yang berperan dalam perkembangan kanker payudara. Untuk hasil analisis Lipinski (Ro5) menunjukan pada semua senyawa kimia yang ada di dalam minyak atsiri Bunga *Michelia alba* sehingga semua senyawa memenuhi persyaratan untuk menjadi obat antikanker payudara oral. Hasil molecular docking α -Terpineol dengan afinitas biding -6,6 kcal/mol; Geraniol dengan *binding affinity* -6,5 kcal/mol; β -Pinen dengan *binding affinity* -6,3 kcal/mol; Limonen dengan *binding affinity* -6,2 kcal/mol. Senyawa dengan nilai negatif yang lebih besar menandakan afinitas yang lebih tinggi. α -Terpineol menempati urutan teratas dengan afinitas yang lebih baik dibandingkan kontrol kuersetin (-5,3 kcal/mol). Interaksi yang kuat ini menunjukkan potensi yang signifikan dari senyawa-senyawa tersebut sebagai agen antikanker payudara.

Karim et al. (2023) mengidentifikasi sejumlah senyawa kimia yang terkandung dalam daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). Beberapa senyawa tersebut meliputi lapatinib, galokatekin, aromadendren, beta sitosterol, kuersetin, kariopilen oksida, asam elagat, hiperosida, asam oleanolat, asam ursolat, asam galat, katekin, apigenin, kaempferol, dan mirisetin. Pada semua senyawa memenuhi aturan Lipinski (Ro5) dan

hanya senyawa hiperosida yang tidak memenuhi karena memiliki violation sebanyak 2 yaitu pada donor ikatan hydrogen yang melebihi 5 dan akseptor hydrogen yang melebihi 10. Hasil molecular docking yang didapatkan yaitu lapatinib sebesar -9,99 kcal/mol; galokatekin sebesar -6,86 kcal/mol; aromadendrin sebesar -7,52 kcal/mol; beta sitosterol sebesar -12,30 kcal/mol; kuersetin sebesar -7,42 kcal/mol; kariopilen oksidase sebesar -8,42 kcal/mol; asam elagat sebesar -7,60 kcal/mol; hiperosida sebesar -8,93 kcal/mol; asam oleanolat sebesar -6,90 kcal/mol; asam ursolat sebesar 3,99 kcal/mol; asam galat sebesar -2,39 kcal/mol; katekin sebesar 3,20 kcal/mol; apigenin sebesar 7,42 kcal/mol; kaempferol sebesar -7,15 kcal/mol; dan mirisetin sebesar -6,78 kcal/mol. Senyawa yang memiliki *binding affinity* terkecil dengan violation nol yaitu senyawa kariopilen oksida dengan *binding affinity* sebesar -8,42 kcal/mol dan Tingkat violation nol, senyawa tersebut layak untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antikanker payudara oral menurut aturan Lipinski (Ro5) dan *binding affinity* yang sesuai.

Dalam penelitian Nurlelasari et al., (2023) dua senyawa steroid, yaitu 7 α -hidroksi- β -sitosterol dan stigmast-5-en-3 β -ol, dianalisis menggunakan pendekatan *in silico* terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α) untuk mengetahui potensinya sebagai penghambat kanker payudara. Hasil analisis menunjukkan bahwa kedua senyawa memenuhi sebagian besar kriteria Ro5, dengan pelanggaran pada nilai logP (6,69 untuk 7 α -hidroksi- β -sitosterol dan 7,84 untuk stigmast-5-en-3 β -ol), yang menandakan senyawa ini kurang larut dalam air. Namun, kedua senyawa masih memenuhi syarat minimal untuk menjadi kandidat obat oral karena memenuhi tiga dari empat aturan Ro5. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa senyawa 7 α -hidroksi- β -sitosterol dan stigmast-5-en-3 β -ol memiliki potensi sebagai inhibitor ER- α karena *binding affinity* lebih kuat dibandingkan dengan estradiol, yakni masing-masing sebesar -10,75 dan -10,08 kcal/mol. Oleh karena itu, kedua senyawa ini berpotensi sebagai kandidat obat antikanker payudara.

Penelitian yang dilakukan oleh Fa'aizah et al., (2024) terdapat senyawa kimia yang terkandung dalam Daun kemangi Imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) diantaranya Sabinene, Cis – Ocimene, Beta-citronellol, Alpha-cubebene, Longipinocarvone, Betas- sesquiphellandrene, Alpha-humulene, Alloaromadendrene, dan Germacrene-d. Analisis aturan Lipinski (Ro5) dilakukan kepada senyawa senyawa tersebut dengan hasil analisis bahwa semua senyawa memenuhi persyaratan aturan Lipinski (Ro5) untuk menjadi kandidat obat antikanker payudara oral dan tidak terdapat violation pada semua aturan Lipinski (Ro5). Hasil molecular docking yang didapatkan yaitu Sabinene sebesar -5,10 kcal/mol; Cis – Ocimene sebesar -,74 kcal/mol; Beta-citronellol sebesar -5,17 kcal/mol; Alpha-cubebene sebesar -7,56 kcal/mol; Longipinocarvone sebesar -8,20 kcal/mol; Betas- sesquiphellandrene sebesar -7,04 kcal/mol; Alpha-humulene sebesar -7,44 kcal/mol; Alloaromadendrene, sebesar -7,56 kcal/mol; dan Germacrene-d sebesar -7,20 kcal/mol. Senyawa yang memiliki *binding affinity* terkecil dengan violation nol yaitu senyawa Longipinocarvone dengan *afinitas binding* sebesar -8,20 kcal/mol dan tingkat violation nol, senyawa tersebut layak untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antikanker payudara oral menurut aturan Lipinski (Ro5) dan *afinitas binding*nya.

Dari hasil penelitian *in silico* pada senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan obat tradisional Gorontalo terhadap reseptor HER-2 yang dilakukan oleh Ino Ischak et al (2023), beberapa senyawa menunjukkan *binding affinity* yang kuat dan memenuhi aturan Lipinski (Ro5). Lima senyawa—Tembetarine, Palmarumycin CP1, Curcumin, Cepharadione A, dan Hexahydrocurcumin—memenuhi semua parameter aturan Lipinski (Ro5), yaitu berat molekul di bawah 500 g/mol, logP kurang dari 5, donor ikatan hidrogen di bawah 5, dan akseptor ikatan hidrogen di bawah 10. Kepatuhan ini menunjukkan potensi tinggi senyawa-senyawa tersebut untuk administrasi oral dan permeabilitas yang baik di tubuh manusia, menjadikannya kandidat yang baik untuk pengembangan lebih lanjut sebagai obat. Secara khusus, senyawa Palmarumycin CP1 menunjukkan *binding affinity* yang sangat baik dengan energi bebas ikatan sebesar -9,2 kcal/mol, yang menandakan interaksi kuat dengan reseptor HER-2. Hal ini dapat dilihat dari interaksi pada residu aktif seperti Tyr 735, yang berkontribusi terhadap stabilitas kompleks senyawa-reseptor. Semakin rendah nilai energi ikatan (ΔG), semakin stabil dan kuat interaksi antara senyawa dengan reseptor, sehingga Palmarumycin CP1 menonjol sebagai kandidat yang sangat potensial untuk penghambatan HER-2 pada sel kanker payudara [18]

Penelitian yang dilakukan oleh Mardianingrum et al., (2021) Dalam analisis terhadap aturan Lipinski (Ro5), senyawa 1,4-naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy sepenuhnya memenuhi kriteria. Senyawa ini memiliki berat molekul sebesar 202,06 g/mol, jauh di bawah batas maksimal. Berat molekul rendah ini mendukung kemampuan senyawa untuk menembus membran biologis [24]. LogP senyawa adalah 0,52, menunjukkan senyawa ini cukup lipofilik untuk melewati membran lipid, namun tidak terlalu tinggi sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas akibat distribusi yang terlalu luas. Dengan hanya satu donor ikatan hidrogen, senyawa ini tidak mengalami hambatan besar dalam proses absorpsi di saluran cerna

selain itu senyawa ini memiliki lima akseptor ikatan hidrogen, yang cukup untuk berinteraksi dengan reseptor target tanpa meningkatkan kebutuhan energi untuk absorpsi. Karakteristik ini mendukung kemampuannya untuk menembus membran biologis dengan efisiensi tinggi dan menunjukkan potensi untuk administrasi oral. Sementara itu, berdasarkan hasil simulasi molekuler *in silico*, senyawa 1,4-naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy memiliki energi bebas ikatan (ΔG) sebesar -6,00 kcal/mol terhadap reseptor HER2 (ER α), menunjukkan bahwa senyawa ini mampu berinteraksi dengan baik di kantung aktif reseptor. Interaksi ini melibatkan residu aktif seperti Arg394 dan Glu353, yang memperkuat kemungkinan stabilitas kompleks senyawa-reseptor. Namun, dibandingkan dengan standar klinis seperti 4-hydroxytamoxifen (4-OHT) dengan ΔG -11,23 kcal/mol, afinitas senyawa ini masih berada di bawah senyawa pembanding tersebut.

Penelitian yang dilakukan oleh Suherlan et al., (2021) terdapat dua senyawa yang diidentifikasi yaitu Andrographolide dan Dendronpholide dimana pada aturan Lipinski (Ro5), kedua senyawa memenuhi kriteria farmakokinetik dasar dengan bobot molekul di bawah 500 g/mol, serta jumlah donor hidrogen pada senyawa andrographolide dan akseptor ikatan hidrogen pada kedua senyawa yang sesuai. Parameter lipofilitas (Log P) yang rendah pada kedua senyawa menunjukkan kemampuan penetrasi membran yang baik, sehingga tidak terdapat pelanggaran pada aturan Lipinski (Ro5) dan senyawa tersebut. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa Andrographolide memiliki energi bebas ikatan -5,42 Kcal/mol dan konstanta inhibisi 105,72 nM, lebih baik dibandingkan Dendranpholide G yang memiliki energi bebas ikatan -3,67 Kcal/mol dan konstanta inhibisi 2,05 μ M. Afinitas Andrographolide yang lebih tinggi dapat dijelaskan oleh interaksinya dengan residu kunci seperti MET801 melalui ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik pada residu LEU726, ALA751, dan LEU852. Hal ini memperkuat stabilitas ikatan dan efektivitas penghambatan reseptor HER-2. Interaksi antara reseptor dan ligan terjadi pada kondisi energi rendah, karena hal tersebut dapat menciptakan keadaan yang lebih stabil. Semakin kecil nilai *binding affinity* yang dihasilkan, semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor [25]

Penelitian yang dilakukan oleh Nuraini & Ruswanto, (2021) hasil analisis menunjukkan bahwa galangin memenuhi semua kriteria aturan Lipinski (Ro5) yaitu berat molekul 269 g/mol (<500 g/mol), nilai Log P sebesar 1 (<5), 2 donor dan 5 akseptor ikatan hidrogen (masing-masing <5 dan <10), serta molar refractivity sebesar 69,398 (rentang 40–130). Karakteristik ini memastikan galangin memiliki potensi penetrasi membran biologis yang baik, rendah toksisitas, serta waktu absorpsi yang efisien. Dari simulasi molecular docking, nilai energi bebas ikatan (binding free energy, ΔG) galangin terhadap HER-2 tercatat sebesar -7,79 kcal/mol, lebih lemah dibandingkan native ligand (-8,78 kcal/mol). Namun, galangin tetap mampu membentuk ikatan hidrogen yang relevan dengan residu asam amino kunci HER-2, yakni MET A:801 dan ASP A:863. Interaksi ini menunjukkan kemampuan galangin untuk menginhibisi aktivitas HER-2 meskipun afinitasnya lebih rendah dibanding ligan alami.

Hasil analisis terdapat dua senyawa terbaik yang berikatan dengan reseptor ER- α dan HER-2. Senyawa yang terbaik pada reseptor target ER- α yaitu Longipinocarvone yang menonjol sebagai kandidat obat antikanker payudara yang menjanjikan berdasarkan penelitian *in silico* yang dilakukan. Senyawa ini menunjukkan afinitas tinggi terhadap reseptor ER- α , dengan nilai *binding affinity* sebesar -8,20 kcal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) 0,98 μ M. Nilai ini mengindikasikan interaksi yang kuat dan stabil antara Longipinocarvone dengan reseptor target, menjadikannya unggul dibandingkan senyawa lain yang diuji dalam penelitian tersebut [17] Selain itu, Longipinocarvone sepenuhnya memenuhi semua kriteria aturan Lipinski (Ro5), termasuk berat molekul di bawah 500 Da, logP di bawah 5, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam batas yang ditentukan. Kepatuhan ini menunjukkan bahwa Longipinocarvone memiliki permeabilitas yang baik dan potensi tinggi untuk digunakan dalam sediaan oral [23]

Interaksi molekuler Longipinocarvone dengan reseptor ER- α juga menunjukkan potensi yang signifikan. Senyawa ini membentuk ikatan dengan residu asam amino penting seperti ARG394, LEU349, LEU387, dan GLU353, serta interaksi hidrofobik dengan residu MET388 dan MET421, yang memperkuat stabilitas kompleks reseptor-ligan (Atkins & Paula, 2018; Fa'aizah et al., 2024). Stabilitas ini menandakan efektivitas Longipinocarvone dalam menghambat aktivitas reseptor estrogen alfa yang berkaitan dengan pertumbuhan kanker payudara. Dari sisi farmakokinetik, senyawa ini memiliki tingkat absorpsi usus manusia (human intestinal absorption, HIA) sebesar 100%, meskipun penetrasi blood-brain barrier (BBB) lebih rendah, yang justru dapat mengurangi risiko efek samping pada sistem saraf pusat [17]

Ketika dibandingkan dengan kontrol yang digunakan, yaitu 4-Hydroxytamoxifen (4-HT), Longipinocarvone tetap menunjukkan sejumlah keunggulan meskipun nilai *binding affinity* 4-HT lebih negatif (-11,87 kcal/mol). Tamoksifen diketahui memiliki risiko efek samping serius, seperti peningkatan

risiko trombosis dan kanker rahim [26]. Sebagai senyawa alami dari daun kemangi imbo, Longipinocarvone berpotensi memiliki profil keamanan yang lebih baik [17,27]. Selain itu, Longipinocarvone menunjukkan interaksi unik dengan residu target seperti ARG394, yang tidak ditemukan pada interaksi 4-HT, menambah daya tariknya sebagai agen antikanker. Dengan semua keunggulan ini, Longipinocarvone memiliki potensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat kanker payudara, meskipun validasi tambahan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya [17,28]

Galangin merupakan senyawa aktif yang ditemukan dalam lengkuas (*Alpinia galanga*) menurut hasil analisis senyawa ini merupakan senyawa terbaik dibandingkan dengan senyawa lainnya yang ditinjau dalam artikel review ini, hasil menunjukkan potensi yang signifikan sebagai agen antikanker payudara berdasarkan hasil penelitian *in silico*. Senyawa ini memiliki afinitas yang baik terhadap protein HER-2, yang berperan penting dalam perkembangan kanker payudara. Hasil dari molecular docking menunjukkan bahwa galangin memiliki *binding affinity* sebesar -7,79 kcal/mol terhadap HER-2, sedikit lebih besar dibandingkan dengan ligan asli HER-2 yang memiliki *binding affinity* -8,78 kcal/mol. Meskipun nilai *binding affinity* lebih besar, galangin masih menunjukkan potensi yang kuat untuk berinteraksi dengan HER-2, yang diperkuat dengan pembentukan ikatan hidrogen dengan residu asam amino penting seperti MET A:801 dan ASP A:863. Kedua residu ini berperan dalam aktivitas HER-2, yang mengindikasikan bahwa galangin dapat menghambat aktivitas protein tersebut, sehingga memperlambat pertumbuhan kanker payudara [21]

Selain itu, galangin memenuhi semua parameter dalam aturan Lipinski (Ro5), dengan berat molekul 269 g/mol, logP sebesar 1, donor ikatan hidrogen sebanyak 2, dan akseptor ikatan hidrogen sebanyak 5, yang menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki profil farmakokinetik yang baik dan dapat diserap dengan baik dalam tubuh. Uji ADME juga menunjukkan bahwa galangin memiliki permeabilitas CaCo2 sebesar 0,775 Log Papp in 10⁻⁶ cm/s dan absorpsi usus (HIA) sebesar 94,681%, yang menandakan kemampuannya untuk menembus membran biologis dan diserap dengan efisien melalui saluran pencernaan. Hal ini menjadikannya calon yang ideal untuk formulasi obat oral [21]. Ketika dibandingkan dengan kontrol, yaitu ligan asli HER-2, galangin memiliki beberapa keunggulan, termasuk profil keamanan yang lebih baik sebagai senyawa alami, dengan potensi toksisitas yang lebih rendah. Selain itu, galangin juga dapat digunakan sebagai agen ko-kemoterapi, yang berpotensi meningkatkan efek terapi kanker payudara dengan cara menginduksi peningkatan ROS intraseluler dan menghambat metastasis kanker. Meskipun *binding affinity* sedikit lebih lemah dibandingkan ligan asli, keunggulan galangin dalam hal keamanan, penyerapan yang baik, dan kemampuannya untuk digunakan sebagai ko-kemoterapi menjadikannya kandidat yang sangat menarik untuk pengembangan lebih lanjut sebagai terapi kanker payudara berbasis senyawa alami. Validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* masih diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya [21,29]

Kesimpulan

Hasil review mengidentifikasi beberapa senyawa kimia yang berpotensi sebagai kandidat obat penghambat reseptor ER- α dan HER-2 pada kanker payudara, selain itu faktor aturan Lipinski (Ro5) diperhatikan untuk menilai kelayakan senyawa kimia tersebut sebagai obat oral. Longipinocarvone merupakan senyawa dengan *binding affinity* terbaik terhadap reseptor ER- α dan memenuhi aturan Lipinski (Ro5) tanpa pelanggaran sedangkan pada reseptor HER-2 yaitu senyawa Galagin dari lengkuas yang memiliki *binding affinity* terbaik dan tidak terdapat pelanggaran pada aturan Lipinski (Ro5).

Referensi

- [1] Pertiwi W, Arisanty D. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* lin) Terhadap Viabilitas Cell Line Kanker Payudara T47D Secara *In Vitro*. vol. 9. 2020.
- [2] Kartika W, Riduansyah M, Rahman S, Arief Wijaksono M, Studi Sarjana Farmasi P, Kesehatan Universitas Sari Mulia Jl Pramuka No F, et al. Hubungan Terapi Kemoterapi Terhadap Tingkat Stress Pasien Kanker. vol. 12. 2024.
- [3] Suhan Nanto S, Janar Wulan A. Peran Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) untuk Memprediksi Stadium Klinis Kanker Payudara. n.d.

- [4] Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets 2007. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>.- During.
- [5] Sari SE, Harahap WA, Saputra D. Pengaruh Faktor Risiko Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen Pada Penderita Kanker Payudara Di Kota Padang. vol. 7. 2018.
- [6] Hakim A. Hubungan Antara Obesitas Dengan Reseptor Hormonal (Reseptor Estrogen dan Progesteron) dan Ekspresi Her-2/Neu Pada Pasien Kanker Payudara di RS X Surakarta Relationship Of Obesity With Hormonal Receptor (Estrogen and Progesteron Receptor) and HER-2/Neu Expression On Breast Cancer Patient In Rs X Surakarta. vol. 10. 2018.
- [7] Nafi'ah S, Kurniawati R. Kegunaan Daun Sirsak (*Annona muricata* L) untuk membunuh sel kanker dan pengganti kemoterapi. 2020.
- [8] Li Y, Zhang H, Merkhery Y, Chen L, Liu N, Leonov S, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2022;15. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01341-0>.
- [9] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26:v8–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>.
- [10] Suganya J, Radha M, Naorem DL, Nishandhini M. In silico docking studies of selected flavonoids - Natural healing agents against breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014;15:8155–9. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.19.8155>.
- [11] Fauziah A, Fatharani A, Nurawaliah CM, Rivianto FA, Sakina IV, Rahmawati M, et al. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* | Volume 6 | No. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* 2023;6:416–27.
- [12] Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *Br J Pharmacol* 2007;152:9–20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>.
- [13] Geldenhuys WJ, Gaasch KE, Watson M, Allen DD, Schyf CJV der. Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *DDT* 2006;11:127–32.
- [14] Rizky Pratama P, Isman F, Arif Fadlan D. Penyelidikan Aktivitas Antikanker Payudara Oleh Minyak Atsiri Bunga *Michelia Alba* Secara in Silico. *Jurnal Ilmu Kimia Dan Terapan* 2022;9:1–9. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15575/ak.v9i1.17380>.
- [15] Karim BK, Tsamarah DF, Zahira A, Rosandi NF, Swarga KF, Aulifa DL, et al. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy In-Silico Study of Active Compounds in Guava Leaves (Psidium guajava L.) as Candidates for Breast Anticancer Drugs*. n.d.
- [16] Nurlelasari N, Widiana A, Julaha E, Hardianto A, Huspa DHP, Maharani R, et al. Studi In Silico Aktivitas Senyawa Steroid Terhadap Antikanker Payudara Menggunakan Estrogen Alfa (ER- α). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* 2023;19:44. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.1.62384.44-52>.
- [17] Fa'aizah MK, Rahmadhani N, Masyithah S, Sari FP, Fathin NM, Rusdin A, et al. Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Kemangi Imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER α) SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA. vol. 7. 2024.
- [18] Ino Ischak N, Musa WJ, Ode Aman L, Alio L, La Kilo A, Deltalia Saleh S. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADME Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor HER-2 sebagai Antikanker Payudara. *JambJChem* 2023;5:90–103.
- [19] Mardianingrum R, Bachtar KR, Susanti S, Aas Nuraisah AN, Ruswanto R. Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* 2021;17:83. <https://doi.org/10.20961/alchemy.17.1.43979.83-95>.
- [20] Suherlan S, Rohayah R, Fakih TM. Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa* 2021;4:39–50. <https://doi.org/10.29313/jiff.v4i2.7784>.
- [21] Nuraini M, Ruswanto. Studi In Silico Senyawa Galangin Lengkuas (*Alpinia galanga*) Sebagai Antikanker Terhadap Kanker Payudara Computational. 2021.
- [22] Van Den Berk LCJ, Landi E, Walma T, Vuister GW, Dente L, Hendriks WJA. An allosteric intramolecular PDZ-PDZ interaction modulates PTP-BL PDZ2 binding specificity. *Biochemistry* 2007;46:13629–37. <https://doi.org/10.1021/bi700954e>.
- [23] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. vol. 46. 2001.

- [24] Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;101:89–98. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>.
- [25] Darusman F, Fakih TM, Nurfarida GF. Identification of the Glimepiride and Metformin Hydrochloride Physical Interaction in Binary Systems. *Borneo Journal of Pharmacy* 2021;4:110–6. <https://doi.org/10.33084/bjop.v4i2.1826>.
- [26] Liu CY, Hung MH, Wang DS, Chu PY, Su JC, Teng TH, et al. Tamoxifen induces apoptosis through cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A-dependent phospho-Akt inactivation in estrogen receptor-negative human breast cancer cells. *Breast Cancer Research* 2014;16. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0431-9>.
- [27] Gong JE, Kim JE, Lee SJ, Choi YJ, Jin YJ, Choi YW, et al. Anti-Cancer Effects of α -Cubebenoate Derived from *Schisandra chinensis* in CT26 Colon Cancer Cells. *Molecules* 2022;27. <https://doi.org/10.3390/molecules27030737>.
- [28] Yamamoto-Ibusuki M, Arnedos M, André F. Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic breast cancer. *BMC Med* 2015;13. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0369-5>.
- [29] Ahlina FN, Nugraheni N, Salsabila IA, Haryanti S, Da'i M, Meiyanto E. Revealing the reversal effect of galangal (*Alpinia galanga* L.) extract against oxidative stress in metastatic breast cancer cells and normal fibroblast cells intended as a Co- chemotherapeutic and anti-ageing agent. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2020;21:107–17. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.107>.