

Review Artikel: Potensi Senyawa Alam Dan Sintetik Sebagai Kandidat Antikanker Payudara *In Silico*

Fadhilathul Nurliawati¹, Elsa Alya², Saeful Amin^{3*}

^{1,2,3}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

Email: ¹lianasyion2103@gmail.com, ²alyae0746@gmail.com, ³saefulamin@universitas-bth.ac.id

*Email Penulis Korespondensi: ³saefulamin@universitas-bth.ac.id

Abstrak– Kanker payudara masih menjadi persoalan kesehatan global yang serius, dan kebutuhan akan agen terapeutik baru yang lebih efektif serta aman tetap mendesak. Studi ini menelaah potensi beberapa senyawa nabati seperti andrographolide, kuersetin, taxifolin, cafestol, apigenin, mangiferin, sesamin, gingerol, dan zingiberene menggunakan pendekatan *in silico*. Penilaian dimulai dengan evaluasi karakteristik fisikokimia melalui Swiss Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (SwissADME), lalu dilanjutkan dengan prediksi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas menggunakan pkCSM, PreADMET, serta Toxtree. Analisis struktural mencakup optimasi geometri molekul dan penyaringan farmakofor untuk mengidentifikasi fragmen aktif, disertai validasi protokol docking melalui perhitungan Root Mean Square Deviation. Simulasi pengikatan molekul dilakukan dengan AutoDock dan SwissDock, sementara hasil pengikatan divisualisasikan menggunakan PyMOL, Discovery Studio, dan LigPlot+ untuk memetakan interaksi residu target. Hasil menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki energi pengikatan yang menguntungkan dan membentuk interaksi hidrogen yang stabil pada situs aktif. Beberapa molekul juga memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five dan menunjukkan profil ADMET yang menjanjikan. Berdasarkan temuan ini, senyawa-senyawa alami tersebut layak dipertimbangkan sebagai kandidat awal untuk pengembangan terapi kanker payudara, namun uji lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memastikan efektivitas serta keamanan farmakologinya.

Kata Kunci: Senyawa Alami, Turunan Sintetik, Antikanker Payudara, *In Silico*

Abstract– Breast cancer remains a serious global health issue, and the need for new therapeutic agents that are more effective and safer remains urgent. This study examines the potential of several plant compounds such as andrographolide, quercetin, taxifolin, cafestol, apigenin, mangiferin, sesamin, gingerol, and zingiberene using an *in silico* approach. The assessment began with an evaluation of physicochemical characteristics using Swiss Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (SwissADME), followed by predictions of absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity profiles using pkCSM, PreADMET, and Toxtree. Structural analysis included molecular geometry optimization and pharmacophore screening to identify active fragments, accompanied by validation of the docking protocol through Root Mean Square Deviation calculations. Molecular binding simulations were performed using AutoDock and SwissDock, while binding results were visualized using PyMOL, Discovery Studio, and LigPlot+ to map target residue interactions. The results showed that several compounds had favorable binding energies and formed stable hydrogen interactions at the active site. Several molecules also met Lipinski's Rule of Five criteria and showed promising ADMET profiles. Based on these findings, these natural compounds are worthy of consideration as initial candidates for breast cancer therapy development, but further *in vitro* and *in vivo* testing is needed to confirm their efficacy and pharmacological safety.

Keywords: Natural Compounds, Synthetic Derivatives, Breast Anticancer, *In Silico*

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara secara medis dikenal sebagai karsinoma mammae, terjadi ketika sel-sel di jaringan payudara mengalami pertumbuhan abnormal dan tidak terkendali. Proses ini dapat menimbulkan massa atau benjolan yang berkembang menjadi tumor ganas. Menurut laporan WHO tahun 2020, kanker payudara menjadi jenis kanker dengan prevalensi lima tahun tertinggi di Uni Emirat Arab (UEA) serta menempati urutan pertama insidensi global dengan sekitar dua juta kasus baru atau 11,7% dari seluruh kasus kanker di dunia [1]. Perbedaan pola epidemiologi terlihat antara negara maju dan berkembang. Di negara maju, angka kejadian kanker payudara cenderung lebih tinggi, sebagian besar karena adanya program skrining yang lebih komprehensif serta peningkatan faktor risiko tertentu. Sebaliknya, di negara berkembang angka kematian akibat kanker payudara relatif lebih besar karena keterlambatan diagnosis dan keterbatasan akses layanan Kesehatan. Statistik WHO 2020 juga menunjukkan bahwa di UEA, kanker payudara menyumbang 38,8% dari seluruh kasus kanker baru pada wanita, serta menjadi penyebab kematian kanker tertinggi dengan kontribusi sebesar 12,4% dari total kematian akibat kanker [2].

Upaya pencegahan kanker payudara dapat dilakukan melalui strategi pencegahan primer dan pencegahan sekunder. Pencegahan primer berfokus pada pengendalian faktor risiko yang berperan dalam meningkatkan insiden kanker payudara, misalnya dengan mengenali faktor-faktor risiko yang telah diidentifikasi dan berusaha untuk menghindarinya. Dengan demikian, langkah ini bertujuan agar individu tidak mengalami kanker sejak awal. Sementara itu, pencegahan sekunder dilakukan melalui program skrining kanker payudara. Skrining merupakan upaya deteksi dini yang ditujukan pada individu atau kelompok yang tidak menunjukkan gejala, dengan tujuan menemukan kelainan atau

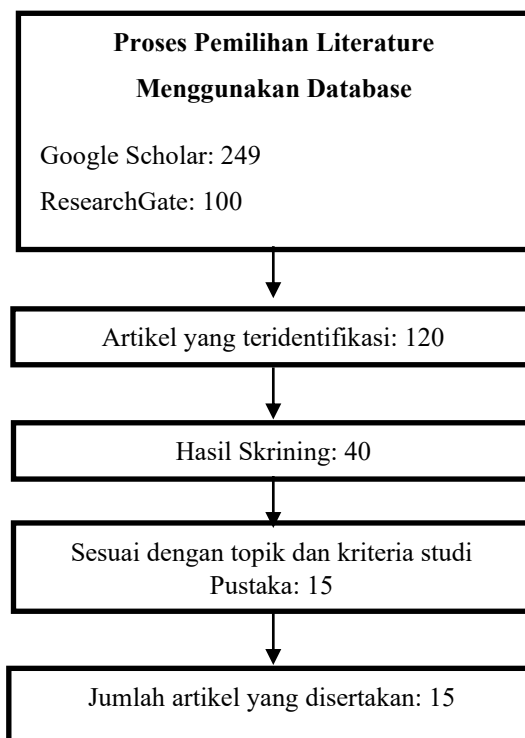
abnormalitas yang dapat mengarah pada kanker payudara. Langkah ini penting untuk memastikan diagnosis dini sehingga penanganan dapat dilakukan lebih cepat dan hasil terapi menjadi lebih baik [3].

Dalam kerangka teoretisnya, kimia medisinal sebagai ilmu yang mengintegrasikan konsep-konsep kimia dan biologi untuk menjelaskan bagaimana obat bekerja pada tingkat molekuler. Disiplin ini berfokus pada korelasi struktur-aktivitas (SAR) dan pemahaman bagaimana sifat fisik serta reaktivitas kimia suatu senyawa memengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetiknya. Aktivitas penelitian dalam kimia medisinal melibatkan langkah-langkah mulai dari isolasi dan identifikasi senyawa alami, karakterisasi struktural, hingga sintesis dan optimasi molekul-molekul baru yang berpotensi sebagai terapeutik [4]. Meskipun pendekatan *in silico* telah banyak dimanfaatkan dalam penelitian berbagai penyakit, analisis menyeluruh yang mengevaluasi senyawa alam dan turunan sintetis sebagai kandidat antikanker payudara masih sangat terbatas. Keterbatasan ini menunjukkan bahwa belum tersedia sintesis literatur yang mengkaji perbandingan potensi kedua kelompok senyawa tersebut dalam kerangka molekuler yang sama, sehingga diperlukan kajian komprehensif yang mampu mengisi gap pengetahuan tersebut dan memperkuat dasar ilmiah bagi penelitian selanjutnya. Kimia komputasi berbasis *in silico* telah muncul sebagai alat penting dalam penemuan obat modern karena kemampuannya mempercepat identifikasi senyawa dengan potensi biologis tinggi. Teknik ini diterapkan luas mulai dari desain antibiotik hingga pengembangan agen antivirus, antikanker, dan imunomodulator karena memungkinkan pemodelan interaksi molekul, skrining virtual, dan optimasi struktur sebelum percobaan laboratorium. Pendekatan ini menurunkan kebutuhan uji laboratorium yang mahal dan memperpendek siklus pengembangan obat, sehingga menjadi alternatif yang ekonomis dan strategis dalam pipeline penemuan obat [5].

2. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka komprehensif yang disusun untuk menghimpun, menganalisis, dan membandingkan berbagai publikasi ilmiah terkait evaluasi senyawa antikanker, khususnya terhadap kanker payudara, dengan menggunakan pendekatan *in silico*. Tinjauan komprehensif dipilih karena senyawa yang dilaporkan pada berbagai penelitian sangat beragam, berasal dari sumber berbeda, menggunakan metode komputasi yang bervariasi, dan memiliki parameter penilaian yang tidak seragam.

Pencarian literatur dilakukan melalui dua basis data utama, yaitu Google Scholar dan ResearchGate, karena keduanya menyediakan akses luas terhadap artikel penelitian, pra-cetak, dan publikasi ilmiah yang relevan dengan topik *in silico* dan studi komputasi senyawa bioaktif. Pencarian dilakukan pada artikel dengan rentang tahun 2021 hingga 2025 dengan menggunakan kombinasi kata kunci yaitu "*molecular docking*", "*in silico*", "*breast cancer*", "*breast natural compound*", "*synthetic derivatives*". Kata kunci digunakan dalam beberapa kombinasi untuk memperoleh cakupan hasil yang luas. Seluruh frasa pencarian dicatat dan disimpan untuk memastikan proses ini dapat direplikasi pada waktu lain.



Gambar 1. Alur Pencarian dan Seleksi Literatur Prinsip Narrative Review

Hasil penelitian kemudian dianalisis menggunakan pendekatan sintesis naratif karena keberagaman jenis senyawa, target protein, dan metode komputasi tidak memungkinkan dilakukannya sintesis kuantitatif atau meta-analisis. Sintesis naratif disusun dengan mengelompokkan artikel berdasarkan jenis senyawa, target yang dituju, metode komputasi yang digunakan, serta kekuatan interaksi ligan–reseptor yang dilaporkan. Melalui pendekatan ini, tinjauan pustaka komprehensif mampu memberikan gambaran menyeluruh mengenai potensi berbagai senyawa sebagai kandidat antikanker.

Pengolahan data dan penyusunan tabel dilakukan menggunakan microsoft excel, sementara pengelolaan referensi serta *deduplication* dilakukan menggunakan mendeley desktop. Diagram alur pencarian literatur disusun berdasarkan prinsip pendekatan narrative review yang disusun secara komprehensif untuk mengidentifikasi berbagai senyawa aktif dari beberapa tanaman dan mengevaluasi potensi bioaktifnya melalui analisis *in silico* dengan cakupan topik yang luas, keberagaman jenis senyawa, serta variasi metode penelitian pada literatur yang ditelaah. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi artikel penelitian asli yang melibatkan metode *in silico* seperti *molecular docking*, *molecular dynamics*, QSAR, atau analisis ADMET, penelitian yang mengevaluasi senyawa alam ataupun sintetik sebagai kandidat antikanker, penelitian yang secara khusus menargetkan mekanisme atau protein terkait kanker payudara dan artikel yang melaporkan parameter metode secara memadai, seperti *software*, versi, *grid box*, *scoring function*, atau data interaksi ligan–reseptor.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil yang disajikan pada tabel menunjukkan bahwa berbagai senyawa alam maupun turunan sintesis telah dievaluasi melalui pendekatan *in silico* untuk menilai potensi aktivitas antikankernya. Dari rangkaian penelitian tersebut tampak bahwa setiap senyawa memiliki target molekul, afinitas ikatan, serta pola interaksi yang berbeda-beda, sehingga memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan mekanisme kerja dan nilai terapeutik yang dapat dikembangkan lebih lanjut. Meskipun demikian, temuan-temuan tersebut masih bersifat terpisah karena sebagian besar studi hanya berfokus pada satu senyawa atau satu target biologis tertentu. Kondisi ini membuat perbandingan langsung antara kelompok senyawa alami dan sintesis belum dapat terlihat secara jelas.

Dengan mempertimbangkan keterbatasan tersebut, review ini berupaya menyusun kembali informasi yang tersedia secara lebih terstruktur. Penelaahan dilakukan tidak hanya untuk melihat efektivitas masing-masing senyawa terhadap targetnya, tetapi juga untuk mengidentifikasi pola umum, kecenderungan interaksi, serta potensi keunggulan komparatif antara senyawa alam dan turunan sintesis. Pendekatan ini memungkinkan integrasi data dari berbagai sumber sehingga dapat memberikan perspektif yang lebih komprehensif mengenai lanskap kandidat antikanker berbasis *in silico*. Melalui penggabungan dan sintesis temuan, diharapkan muncul pemahaman yang lebih jelas tentang senyawa mana yang menunjukkan potensi konsisten, bagaimana variasi struktur kimia memengaruhi aktivitas biologisnya, dan di mana letak peluang pengembangan penelitian lanjutan.

Tabel 1. Review Artikel Senyawa Alam dan Sintetik

No	Senyawa aktif	Metode	Potensi senyawa	Hasil	Sumber
1.	Oleandrin (Daun Nerium Oleandrum)	<i>Molecular docking</i> (AutoDock 4.2.6), Prediksi ADME/Tox PreADMET, Lipinski's Rule of Five, Visualisasi farmakofor (LigandScout).	Antikanker payudara	Oleandrin memiliki ikatan kuat pada STAT-3 (ΔG -7,22 kkal/mol; Ki 5,07 μM), absorpsi tinggi, serta mendukung apoptosis sel tumor.	[6]
2.	Taxifolin (Buah kasturi)	<i>Molecular docking</i> (SwissDock web server), Visualisasi interaksi ligan-protein, Analisis farmakokinetik & toksisitas (ADMET).	Antikanker Payudara	Taxifolin memiliki ΔG rendah dengan interaksi HER-2 mirip ligan 03Q, LD50 2,261 mol/kg (cukup toksik), namun aman hepatotoksitas dan iritasi kulit.	[7]
3.	Apigenin, cafestol, fraxetin, mangiferin, dan sesamin. (<i>phaleria macrocarpa</i>)	<i>Molecular docking</i> (AutoDock 4.0/4.2.6, Discovery Studio, PyMOL), Visualisasi interaksi molekuler, Prediksi	Antikanker payudara	Cafestol menunjukkan afinitas tertinggi (-10,75 kkal/mol; Ki 13,12 nM), diikuti sesamin dan apigenin, dengan interaksi pada	[8]

		ADME/Tox (pkCSM), Lipinski's Rule of Five.		residu kunci Glu353, Arg394, dan His524.	
4.	Beta-caroten, Zingiberene, dan Zingiberenol (Rimpang jahe)	Lipinski's Rule of Five (SwissADME), Prediksi ADME/Tox (PreADMET), Pharmacophore screening (LigandScout), <i>Molecular docking</i>	Antikanker payudara	Zingiberenol memiliki afinitas tertinggi terhadap progesterone receptor dengan energi ikat -8,38 kkal/mol dan Ki 4,36 nM.	[9]
5.	Kuersetin (Jeruk nipis)	<i>Molecular docking</i> (AutoDock Vina), Validasi metode docking (RMSD < 2 Å sebagai kriteria validitas), Visualisasi hasil docking (PyMol untuk 3D, LigPlot+ untuk 2D), Analisis interaksi ligan-protein.	Antikanker payudara	Kuersetin memiliki afinitas lebih kuat dari ligan asli (ΔG -8,2 vs -7,7 kkal/mol) dengan target sel MCF-7	[10]
6.	Andrographolide (Tanaman Sambiloto)	SwissADME, Lipinski's Rule of Five, Prediksi toksisitas (Toxtree 3.1.0: Cramer Rules, Kroes TTC, karsinogenisitas & mutagenisitas), (HyperChem Professional 8.0, metode semi empiris AM1), Validasi metode docking (AutoDock Tools 4.2, parameter RMSD), <i>Molecular docking</i> , Analisis interaksi molekuler.		Andrographolide memiliki energi ikat -5,42 kkal/mol dan Ki 105,72 nM dengan interaksi hidrogen pada Met801 serta beberapa ikatan hidrofobik lain melalui penghambatan reseptor HER-2.	[11]
7.	Turunan sitosterol β -	<i>Molecular docking</i> , HKSA, visualisasi dengan Biovia Discovery Studio 2019	Antikanker payudara	Senyawa memiliki energi ikat -5.72 kkal/mol dengan konstanta inhibisi 64.07 nM sehingga menunjukkan potensi penghambatan protein sel kanker MCF-7.	[12]
8.	Galangin (Tanaman Lengkuas)	<i>Molecular docking</i> , validasi redocking, DrugScan (Lipinski's rule of five), PKCSM (ADME prediction)	Antikanker payudara	Binding energy (ΔG) -7.79 kkal/mol (galangin) vs -8.78 kkal/mol (native ligand), serta membentuk ikatan hidrogen dengan residu MET A:801 dan ASP A:863.	[13]

9.	Luteolin	PASSonline, Swiss Target Prediction, pemodelan (SWISS model), <i>molecular docking</i> (PyRx), SwissADME, ProTox II	Antikanker payudara	Luteolin berpotensi antikanker (ΔG -7,7 kcal/mol), memenuhi Lipinski dengan penyerapan usus tinggi dan tidak menembus BBB; toksisitasnya rendah ($LD_{50} \approx 3919$ mg/kg) namun ada sinyal karsinogen/mutagen.	[14]
10.	Ongipinocarvone (Daun kemangi imbo)	Prediksi Lipinski, Prediksi ADME/Tox, <i>Molecular docking</i> , Skrining farmakofor, dan BIOVIA Discovery Studio	Antikanker payudara	Longipinocarvone berikatan dengan ER α (ΔG -8,20 kcal/mol; $K_i \approx 0,98$ μ M; RMSD 1,10 Å), meski ligand native lebih kuat (ΔG -11,87 kcal/mol). Prediksi ADME mendukung penyerapan usus tinggi, namun ada sinyal mutagen/karsinogen.	[15]
11.	5,7-dimethoxyflavone (Sirip merah)	Screening drug-likeness & ADMET, <i>molecular docking</i> , MD simulasi.	Antikanker payudara	Memiliki $\Delta G = -8,2$ kcal/mol (kontrol -8,6). Membentuk 1 H-bond dan beberapa interaksi hidrofobik pada residu Tyr385 dan Ser530. Juga terikat ke NOS2 tetapi di situs berbeda ($\Delta G = -9,6$).	[16]
12.	Turunan Naphthopyrone senyawa turunan 5	Preparasi ligan, validasi dan docking dengan AutoDock Tools 1.5.6, Lipinski & prediksi PK/toksitas (pkCSM).	Antikanker payudara	Senyawa ini memiliki nilai energi bebas ikatan yaitu sebesar -11.22 kkal/mol dengan konstanta inhibisi sebesar 5.99 nm.	[17]
13.	3-O-caffeoylquinic acid, adenosine, loganine, secoxyloganin, sweroside dan tachioside (Kayu Ular)	KNAPSAcK & PubChem, PASS Online, SWISS-ADME, CTD, STRING/Cytoscape. DAVID (GO/KEGG), docking dengan AutoDock Vina dan visualisasi Discovery Studio, MD dengan YASARA.	Antikanker payudara	Memperlihatkan 3-O-caffeoylquinic acid berikatan kuat dengan MAPK9, sementara loganin, secoxyloganin, dan sweroside yang berinteraksi dengan baik pada MAPK3.	[18]
14.	N-etil-N-feniltiourea (turunan tiourea)	<i>molecular docking</i> (AutoDock / PyRx), Estrogen Receptor (ER) dan protein terkait kanker seperti	Antikanker payudara	Nilai binding affinity terhadap beberapa target, misalnya reseptor estrogen (ER), EGFR, dan HER2, tercatat sekitar -8,2	[19]

		EGFR/HER2, prediksi interaksi ligan-protein.		kcal/mol, menunjukkan cukup kuat.	yang ikatan	
15.	Umbeliferon (7- hidroksikumarin) senyawa turunan kumarin (C ₉ H ₆ O ₃)	Lipinski's Rule of Five, persiapan reseptor RE- α dengan Biovia Discovery Studio, docking menggunakan PyRx, visualisasi PyMol & Discovery Studio. Kontrol tamoksifen; native ligand	Antikanker payudara	afinitas umbeliferon -6,6 kcal/mol, lebih lemah dibanding asli (-8,4 kcal/mol) maupun kontrol tamoksifen (-13,4 kcal/mol).	ikatan sebesar lebih ligan kontrol	[20]

Molecular docking merupakan salah satu metode komputasi yang efektif untuk memprediksi interaksi antara protein target dan senyawa bioaktif, sekaligus mengidentifikasi molekul dengan afinitas tinggi terhadap enzim tertentu, termasuk enzim virus. Melalui pendekatan ini, peneliti dapat mensimulasikan proses pengikatan antara ligan dan reseptor secara virtual sehingga potensi suatu senyawa sebagai penghambat enzim dapat diprediksi sejak awal, bahkan sebelum dilakukan pengujian eksperimental di laboratorium. Penemuan kandidat antikanker payudara dalam kajian ini menegaskan bahwa integrasi teknik kimia komputasi meliputi *docking* molekuler, skrining drug-likeness, prediksi ADMET, pemodelan farmakofor, serta simulasi dinamika molekuler (MD) telah menjadi landasan penting dalam menyaring pustaka besar senyawa alam dan turunan sintesis untuk mencari kandidat antikanker payudara. Pendekatan berlapis ini memungkinkan identifikasi awal afinitas pengikatan terhadap target kunci seperti reseptor estrogen (ER α), kinase onkogenik (EGFR/HER2), anggota jalur MAPK, serta enzim pro-inflamasi seperti COX-2 dan NOS2, sekaligus memberi indikasi awal mengenai kelayakan farmakokinetik dan potensi toksikologi sehingga mempersempit jumlah kandidat yang perlu diuji secara eksperimental. Penggunaan paket perangkat lunak yang beragam seperti AutoDock/AutoDock Vina, PyRx, pkCSM, Discovery Studio dan kombinasi analisis jaringan/network pharmacology memperkaya interpretasi mekanistik dari hasil-hasil komputasi tersebut.

Secara kuantitatif, kumpulan studi yang dikaji melaporkan rentang energi ikat dari sekitar -5 sampai -13 kcal·mol⁻¹ rentang yang lazim dijumpai pada skrining virtual awal sehingga perbandingan relatif antar senyawa dan kontrol menjadi penentu utama prioritas kandidat. Beberapa senyawa menonjol karena nilai ΔG yang sangat negatif disertai konstanta inhibisi (K_i) yang rendah, yang secara komputasi mengindikasikan potensi afinitas tinggi dengan pola interaksi yang sering muncul adalah kombinasi ikatan hidrogen pada residu kunci dan interaksi hidrofobik/ π - π yang menstabilkan kompleks ligand-protein, suatu temuan yang konsisten di banyak laporan. Namun demikian, hasil docking harus ditafsirkan sebagai hipotesis kerja yang memerlukan verifikasi lebih lanjut karena parameter *in silico* tidak otomatis menjamin bioavailabilitas, metabolisme yang aman, atau efektivitas *in vivo*. Dari data yang telah dilaporkan, turunan naphthopyrone muncul sebagai kandidat unggulan berdasarkan kombinasi ΔG dan K_i yang dilaporkan (ΔG sekitar -11,22 kcal·mol⁻¹; K_i \approx 5,99 nM), menempatkannya di antara senyawa dengan afinitas tertinggi dalam tinjauan ini dan menjadikannya lead prioritas untuk pengembangan lanjutan. Selain itu, cafestol juga menunjukkan profil afinitas yang impresif ($\Delta G \approx$ -10,75 kcal·mol⁻¹; K_i \approx 13,12 nM), sementara 3-O-caffeoylquinic acid tercatat memiliki interaksi kuat khususnya terhadap MAPK9 yang relevan dalam regulasi proliferasi sel, semua ini memberi dasar rasional untuk memilih kandidat yang berbeda-peran (*direct kinase binder* vs modulasi jalur) dalam rangka pendekatan terapeutik yang terarah. Flavonoid seperti kuersetin, luteolin, dan 5,7-dimethoxyflavone juga konsisten muncul sebagai kandidat menarik karena afinitas moderat-tinggi dan pola interaksi yang mendukung modulasi target onkogenik dan enzim pro-inflamasi.

Analisis kuantitatif sederhana terhadap seluruh data yang dihimpun (n = 15 artikel). Rentang energi ikatan tersebut kemudian dikelompokkan menjadi tiga kategori potensi: tinggi ($\Delta G \leq -10$ kcal·mol⁻¹), sedang ($-10 < \Delta G \leq -8$ kcal·mol⁻¹), dan rendah ($\Delta G > -8$ kcal·mol⁻¹). Nilai energi bebas dari hasil docking, yang dilaporkan dalam skala negatif, mencerminkan kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor. Semakin besar nilai negatifnya, maka afinitas pengikatan dianggap semakin kuat. Sementara itu, konstanta inhibisi (K_i) yang semakin kecil menunjukkan kemampuan hambat yang semakin tinggi, karena senyawa tersebut mampu menempati dan menstabilkan situs aktif target pada konsentrasi yang lebih rendah. Kategori ini digunakan dalam memetakan pola prioritas, bukan sebagai dasar inferensi biologis. Pembagian tersebut ditampilkan bersamaan dengan tabel ringkasan untuk memberikan gambaran visual mengenai distribusi nilai afinitas dan posisi relatif masing-masing senyawa dalam kelompoknya.

Meski demikian, adanya sinyal-sinyal liabilities pada beberapa senyawa, contoh yang dilaporkan termasuk tanda-tanda mutagenesis atau karsinogenesis pada sebagian kecil flavonoid dan beberapa kandidat lain, serta variasi profil

toksistas seperti LD₅₀, indikator hepatotoksistas yang harus menjadi pertimbangan utama dalam prioritas. Maka dari itu, strategi translasi yang direkomendasikan bersifat berjenjang yaitu verifikasi *in vitro* awal (uji sitotoksistas selektif pada garis sel payudara seperti MCF-7, T47D, MDA-MB-231, uji apoptosis dan arrest siklus sel), diikuti oleh penilaian ADME/Tox eksperimental (studi metabolisme *in vitro*, permeabilitas Caco-2, pemeriksaan ikatan plasma protein, dan skrining metabolit toksik), sebelum melakukan optimasi struktural (lead optimization) yang menargetkan peningkatan selektivitas dan parameter PK. Seluruh rangkaian ini perlu dilanjutkan oleh validasi stabilitas kompleks melalui MD dan, bila memungkinkan, bukti target engagement seperti pada Western blot/ELISA untuk fosforilasi target atau pull-down assay.

Secara strategis, prioritas pengembangan praktis dapat ditempatkan pada turunan naphthopyrone sebagai lead awal karena sinyal afinitasnya yang paling menonjol pada kumpulan data yang dianalisis, namun jalur pengembangan yang paling berpeluang berhasil harus mempertimbangkan pula faktor-faktor sintesis (*feasibility sintesis analog*), profil ADMET prediktif yang menguntungkan, dan potensi multipel-target yang dapat menjadi keuntungan terapeutik bila dapat dimanajemen atau menjadi sumber efek samping bila terlalu pleiotropik. Kolaborasi erat antara kimia sintesis, biologi molekuler, dan farmakologi sangat penting untuk mempercepat translasi dari temuan *in silico* menjadi kandidat pra-klinis yang kredibel tanpa rangkaian bukti eksperimental tersebut, klaim potensialitas komputasional tetap menjadi hipotesis pengujian.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pendekatan *in silico* berhasil mengidentifikasi sejumlah senyawa alam dan turunan sintetik yang berpotensi sebagai kandidat antikanker payudara. Pola yang terlihat dari penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa masing-masing senyawa memiliki target molekul dan kekuatan interaksi yang berbeda, sehingga memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan peran terapeutiknya. Senyawa-senyawa seperti turunan naphthopyrone, cafestol, kuersetin, dan beberapa flavonoid lain menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat terhadap target protein kunci kanker payudara, didukung oleh energi ikatan yang favorable dan profil farmakokinetik yang memenuhi kriteria kelayakan obat. Meskipun demikian, temuan ini masih bersifat prediktif dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui serangkaian uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan keamanan, efektivitas, serta mekanisme aksi yang spesifik sebelum dapat dikembangkan menjadi terapi yang aplikatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah mendukung penulisan artikel ini, serta kepada pembimbing atas dukungan, masukan, dan diskusi yang bermanfaat dalam penyusunan artikel ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada para peneliti terdahulu yang karyanya menjadi rujukan utama, reviewer atas saran konstruktif, dosen dan staf Program Studi/Fakultas, rekan peneliti, serta penyedia basis data dan perangkat lunak yang turut mendukung terlaksananya penelitian ini. Semoga artikel ini dapat memberikan kontribusi positif bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kimia medisinal.

REFERENCES

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, 2021. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] M. O. Abbas and M. Baig, "Knowledge and Practice Concerning Breast Cancer Risk Factors and Screening among Females in UAE," *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 24, no. 2, pp. 479–487, 2023. doi:10.31557/APJCP.2023.24.2.479.
- [3] Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN), *Panduan Nasional Penanganan Kanker Payudara*, 2015.
- [4] S. Amin and D. E. Pratama, "Peran Kimia Medisinal Dalam Pengembangan Obat Antikanker: Pendekatan Komputasi Dan Eksplorasi Senyawa Bioaktif Dari Sumber Alam," *Indonesian J. of Science*, vol. 1, no. 6, pp. 1356–1361, 2025.
- [5] S. Amin and L. S. Nabila, "Review Artikel: Peran Pendekatan *In silico* Dalam Kimia Medisinal Untuk Perancangan Senyawa Antibiotik Baru," *Indonesian J. of Science*, vol. 1, no. 6, pp. 1345–1349, 2025.
- [6] A. D. P. Komarudin, M. F. G. Purnama, A. Y. Sari, E. N. M. Rizka Sahila, and A. Izzati, "Studi *In silico* Senyawa Tanaman *Nerium oleander* Terhadap STAT-3 Pada Kanker Payudara," *J. Farmasi Udayana*, vol. 10, no. 2, p. 149, 2021. doi:10.24843/JFU.2021.V10.I02.P07.

- [7] R. Adawiyah and N. Komari, "Interaksi Senyawa Taxifolin Dari Buah Kasturi (*Mangifera casturi*) Sebagai Antikanker Payudara: Evaluasi Docking Molekular," *J. Natural Scientiae*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2021.
- [8] R. Pratama, I. Amelia Putri, J. Indah Fajarwati, D. Puji Rahmawati, and M. Fauzi, "Potensi Senyawa Bioaktif *Phaleria macrocarpa* Terhadap Reseptor Estrogen Alfa Sebagai Terapi Kanker Payudara Secara Molecular docking," *Farmasainkes: J. Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, vol. 5, no. 1, pp. 85–96, 2025
- [9] S. S. Maharani, R. A. Safitri, K. W. Aufhanggi, A. H. Azis, and S. Nurhalisa, "Studi In silico Senyawa Aktif Rimpang Jahe (*Zingiberis officinalis* Rhizoma) Sebagai Antikanker Payudara Terhadap Progesterone Receptor," *J. Kesehatan Amanah*, vol. 9, no. 1, pp. 228–246, 2025. doi:10.57214/JKA.V9I1.840.
- [10] I. K. Kenyori, M. S. Alamsyah, and C. I. A. Nurjannah, "Studi In silico Senyawa Bioaktif Kuersetin Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Sebagai Agen Antikanker Payudara," *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 2022. doi:10.48177/Bimfi.V9I1.95.
- [11] S. Suherlan, R. Rohayah, and T. M. Fakhri, "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," *J. Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, vol. 4, no. 2, pp. 39–50, 2021. doi:10.29313/JIFF.V4I2.7784.
- [12] J. Bramasta and I. G. Sanjaya, "Studi Fitosterol Dan Turunannya Sebagai Obat Anti Kanker Payudara," *JC-T (Jurnal Cis-Trans): Jurnal Kimia Dan Terapannya*, vol. 5, no. 1, pp. 1–7, 2021. doi:10.17977/UM0260V5I12021P001.
- [13] M. Nuraini, "Studi In silico Senyawa Galangin Lengkuas (*Alpinia galanga*) Sebagai Antikanker Terhadap Kanker Payudara," 2021. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [14] S. Noer and M. F. Khairullah, "Studi In-Silico Senyawa Luteolin Sebagai Kandidat Obat Antikanker Payudara," in *Prosiding Seminar Nasional Sains*, 2023.
- [15] M. K. Fa'aizah, N. Rahmadhani, S. Masyithah, F. P. Sari, N. M. Fathin, A. Rusdin, and D. Novitasari, "Studi In silico Senyawa Aktif Daun Kemangi Imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER α) Sebagai Kandidat Antikanker Payudara," *Pharmacoscrypt*, vol. 7, no. 2, pp. 346–361, 2024.
- [16] A. U. Rohmatika, T. Demircan, A. K. M. Jamil, and F. R. P. Dewi, "Exploring 5,7-Dimethoxyflavone from *Piper ornatum* as a Novel Anti-Breast Cancer Candidate: Insights from in silico Analysis," *Brazilian J. of Biology*, pp. 1–11, 2025. doi:10.1590/1519-6984.288642.
- [17] N. Nursapaah and R. Ruswanto, "Studi In silico Senyawa Turunan Senyawa Naphthopyrone Sebagai Anti Kanker Payudara," 2021
- [18] Y. Annisa et al., "Integrated In vitro And In silico Exploration of Bioactive Compounds in *Strychnos lucida* Stem Extract: Revealing Mechanisms Against Breast Cancer," *Trends in Sciences*, vol. 22, no. 6, pp. 1–19, 2025. doi:10.48048/Tis.2025.9940.
- [19] S. Amin, A. Wulandari, I. Niktar, and E. W. Widyawati, "Aktivitas Antikanker Senyawa N-Etil-N-Feniltiourea Secara In silico Dan In vitro Pada Sel Kanker Payudara T47D Dan Selektivitasnya Pada Sel Normal Vero," *J. of Innovative and Creativity*, vol. 5, no. 3, pp. 101–108, 2025. [Online]. Available: <https://joecy.org/index.php/joecy>
- [20] J. Cavin and E. Sinaga, "Molecular docking Senyawa Umbeliferon Terhadap Re- α Sebagai Kandidat Antikanker Payudara," *Molecular docking Senyawa Umbeliferon*, vol. 2, pp. 9–13, 2024.