

Kajian Potensi Senyawa Aktif Bahan Alam sebagai Inhibitor Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her-2) pada Kanker Payudara : Kajian Penambatan Molekuler

Saeful Amin¹, Anantha Pusapatiara^{2*}, Fina Awaliah³, Widiya Zulvania⁴

^{1,2,3,4} Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

Korespondensi penulis: anantha.pusapatiara28@gmail.com

Abstract. Breast cancer is the most prevalent type of cancer in women worldwide, with approximately 2.3 million new cases or 11.7% of all cancer cases. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) is one of the important therapeutic targets in breast cancer that is overexpressed in 15-25% of cases. Conventional cancer treatments such as chemotherapy often cause adverse side effects, so safer alternative therapies are needed. This study aims to assess the potential of active compounds from medicinal plants as HER-2 inhibitors through a molecular docking approach. The literature review method was used by analysing related research articles in the last five years obtained from PubMed and Google Scholar databases. The results showed that several active compounds have high potential as HER-2 inhibitors, including beta cystosterol from guava leaves (*Psidium guajava* L.) with a binding energy value of -12.3 kcal/mol, vitexin from dandang gendis (*Clinacanthus nutans* L.) with a value of -9.3 kcal/mol, and isovitexin from basil mekah (*Ocimum gratissimum*) with a value of -9.11 kcal/mol. These findings provide a basis for further development of natural active compounds as potential breast anticancer drug candidates with minimal side effects.

Keywords: Breast cancer, HER-2, Molecular docking

Abstrak. Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan prevalensi tertinggi pada wanita di dunia, dengan sekitar 2,3 juta kasus baru atau 11,7% dari total seluruh kasus kanker. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) merupakan salah satu target terapi penting pada kanker payudara yang diekspresikan berlebih pada 15-25% kasus. Pengobatan kanker konvensional seperti kemoterapi seringkali menimbulkan efek samping yang merugikan, sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih aman. Studi ini bertujuan untuk mengkaji potensi senyawa aktif dari tanaman obat sebagai inhibitor HER-2 melalui pendekatan penambatan molekuler (*molecular docking*). Metode *literature review* digunakan dengan menganalisis artikel penelitian terkait dalam lima tahun terakhir yang diperoleh dari database PubMed dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa beberapa senyawa aktif memiliki potensi tinggi sebagai inhibitor HER-2, di antaranya beta sistosterol dari daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dengan nilai energi ikatan -12,3 kkal/mol, vitexin dari dandang gendis (*Clinacanthus nutans* L.) dengan nilai -9,3 kkal/mol, dan isovitexin dari selasih mekah (*Ocimum gratissimum*) dengan nilai -9,11 kkal/mol. Temuan ini memberikan dasar untuk pengembangan lebih lanjut senyawa aktif bahan alam sebagai kandidat obat antikanker payudara yang potensial dengan efek samping minimal.

Kata kunci: Kanker payudara, HER-2, Docking molekuler

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang melibatkan jaringan atau sel pada lapisan kelenjar susu atau lobulus dan saluran duktus (Trisnaputri et al., 2023). Kanker payudara pada wanita kini menjadi jenis kanker yang paling banyak terdiagnosis, melampaui jumlah kasus kanker paru-paru, dengan estimasi sekitar 2,3 juta kasus baru atau sekitar 11,7% dari total seluruh kasus kanker. Selain itu, pada tahun 2020 tercatat sebanyak 9,9 juta kematian akibat kanker, di antaranya 684.996 kasus kematian disebabkan oleh kanker payudara (Amin et al., 2024)).

Subtipe kanker payudara umumnya dikelompokkan ke dalam empat kategori berdasarkan ekspresi imunohistokimia dari reseptor hormon, yaitu *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), *human epidermal growth factor receptor* (HER-2), dan *triple-negative breast cancer* (TNBC). Salah satu jenis yang cukup sering ditemukan adalah HER2, yang terjadi pada sekitar 15–25% kasus kanker payudara. HER-2 merupakan suatu protein yang apabila diekspresikan secara berlebihan, dapat memicu pertumbuhan sel kanker yang lebih cepat dan agresif. Ekspresi HER-2 yang berlebihan dapat mengaktifkan jalur pensinyalan proto-onkogen secara berlebihan, sehingga menyebabkan proliferasi sel kanker yang tidak terkendali (Orrantia-Borunda et al., 2022).

Pengobatan kanker yang paling banyak digunakan hingga saat ini yaitu dengan menggunakan obat-obat sintesis. Tetapi, penggunaan obat sintesis dalam jangka waktu yang lama memberikan efek yang berbahaya bagi tubuh. Oleh karena itu, perlu dilakukan pencarian alternatif pengobatan, seperti menggunakan senyawa bahan alam sehingga efek samping yang ditimbulkan lebih rendah dan aman (Amin et al., 2025).

Penambatan molekuler merupakan studi yang dilakukan untuk mempelajari bagaimana berbagai struktur molekul dapat berikatan satu sama lain. Tujuan dari penambatan molekuler yaitu untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekuler, menemukan kemungkinan mode ikatan dan memprediksi afinitas pengikatan (Prasetio et al., 2021). Metode penambatan molekuler dapat menjadi alternatif dalam penemuan dan pengembangan obat baru karena memiliki beberapa keunggulan yaitu waktu yang dibutuhkan lebih singkat dan biaya yang lebih murah dibandingkan dengan metode *in vitro* maupun *in vivo* (Hakiki et al., 2024).

Artikel ini bertujuan untuk mengkaji potensi tanaman yang memiliki senyawa aktif sebagai antikanker payudara reseptor HER2 yang telah diteliti dengan metode penambatan molekuler. Melalui artikel ini, diharapkan dapat diperoleh informasi untuk pengembangan terapi kanker payudara berbasis senyawa bahan alam yang lebih aman dan minim efek samping.

2. METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini menggunakan metode *literature review*. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan kata kunci seperti ‘*molecular docking*’, ‘HER-2’, ‘kanker payudara’, dan ‘tanaman obat’ melalui *database* PubMed dan Google Scholar. Jurnal yang ditemukan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu artikel yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir, baik artikel jurnal internasional atau jurnal nasional terindeks SINTA, serta

membahas penelitian aktivitas antikanker senyawa aktif dari tanaman herbal terhadap kanker payudara. Adapun kriteria eksklusi mencakup artikel tinjauan yang diterbitkan sebelum tahun 2020. Peneliti menemukan bahwa terdapat 6.989 jurnal berdasarkan kata kunci. Selanjutnya, jurnal diseleksi kembali sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti, seperti memilih artikel yang terbit dalam rentang waktu 2020-2025 dan melakukan skrining terhadap judul maupun abstrak dari jurnal tersebut. Dari hasil seleksi tersebut, diperoleh 11 jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi maupun eksklusi. Informasi dari jurnal yang terpilih kemudian dianalisis meliputi senyawa aktif, reseptor target, serta nilai *binding energy*. Selanjutnya, hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel untuk memberikan gambaran menyeluruh mengenai potensi senyawa aktif bahan alam terhadap reseptor HER-2 (Sari & Febrina, 2023).

3. HASIL & PEMBAHASAN

HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) merupakan gen yang berperan penting dalam terapi target molekuler pada kanker payudara. Gen ini, yang juga dikenal sebagai erbB-2 atau neu, terletak pada kromosom 17q21 dan mengkode glikoprotein transmembran (p185) yang memiliki aktivitas tirosin kinase. HER-2 termasuk dalam keluarga reseptor faktor pertumbuhan epidermal yang bertanggung jawab atas berbagai proses seluler, seperti proliferasi sel. Pada kasus kanker payudara, ekspresi HER-2 meningkat secara signifikan pada sekitar 20% hingga 30% tumor primer. Hubungan antara ekspresi HER-2 dan perilaku klinis kanker payudara pertama kali diidentifikasi pada tahun 1987. Berdasarkan laporan awal, amplifikasi gen HER-2 dapat secara mandiri memprediksi waktu kekambuhan penyakit serta tingkat kelangsungan hidup pasien. Oleh karena itu, HER-2 dianggap sebagai salah satu indikator prognostik penting dalam kanker payudara (Kurniati & Romadhon, 2021).

Tabel 1. Tanaman Dengan Potensi Antikanker Terhadap HER-2

No	Referensi	Tanaman	Senyawa Aktif	Kode PDB	$\Delta G(\text{kcal/mol})$	Kontrol
1	Ajiboye et al., 2024	Selasih mekah (<i>Ocimum gratissimum</i>)	Isovitexin	3PP0	-9,11	Ligan alami
2	Ramadhan et al., 2024	Asam jawa (<i>Tamarindus indica L.</i>)	Orientin	3PP0	-8,41	Ligan alami
3	Ukonu & Alagamba, 2023	Lada Guinea (<i>Aframomium Melengueta</i>)	Caryophyll ene oxide	1G3M	-8,6	Fulvestrant

4	Karim et al., 2023	Daun jambu biji (<i>Psidium guajava</i> L.)	Beta sistosterol	3PP0	-12,3	Lapatinib
5	Ayubbi et al., 2023	Ubi jalar ungu (<i>Ipomoea batatas</i> L.)	Sianidin 2	3PP0	-8,6	Lapatinib
6	Spriha & Rahman, 2023	Pashanbheda (<i>Bergenia ciliata</i>)	Afzelechin	3RCD	-8,3	Ligan alami
7	Komari et al., 2022	Kasturi (<i>Mangifera casturi</i>)	Asam galat	3PP0	-7,0	Ligan alami
8	Mohtar et al., 2021	Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i> L.)	Eugenol	4RJ3	-6,3	Trastuzuma b
9	Suherlan et al., 2021	Sambiloto (<i>Andrographis Paniculata</i>)	Andrograph olide	3PP0	-5,42	Ligan alami
10	Febriansah & Dewayanti, 2021	Dandang gendis (<i>Clinacanthus nutans</i> L.)	Vitexin	3PP0	-9,3	Doxorubicin
11	Sozianty & Febriansah, 2020	Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>)	8-glucopyran osyl-4',5,7 - trihydroxy flavone	-	-8,0	Doxorubicin

Penambatan molekuler memainkan peran penting dalam perancangan dan penemuan obat baru. Penambatan molekuler digunakan untuk mengetahui orientasi kandidat senyawa obat terhadap reseptor untuk memprediksi afinitas dan aktivitas senyawa tersebut. Proses penambatan molekuler secara umum melibatkan senyawa reseptor dan ligan yang merupakan senyawa aktif dari tanaman. Tahap pertama dilakukan preparasi reseptor melalui website *Protein Data Bank* (PDB), lalu dilakukan pembersihan reseptor dari molekul air dan ligan alaminya. Kemudian, dilakukan preparasi ligan dengan mengunduh struktur ligan dari situs PubChem. Selanjutnya dilakukan proses docking atau penambatan molekul reseptor dan ligan yang biasanya menggunakan aplikasi Autodock tools serta Autodock vina. Tahap terakhir dilakukan visualisasi untuk melihat hasil docking dalam bentuk 3D (Prasetio et al., 2021).

Melalui proses docking, dapat diketahui nilai energi ikatan yang menjadi indikator kestabilan konformasi antara ligan dan reseptor, serta jumlah interaksi yang terbentuk di antara keduanya. *Binding affinity* menggambarkan besarnya energi yang dibutuhkan untuk membentuk kompleks antara protein dan ligan, yang dipengaruhi oleh total energi ikatan

dalam kompleks tersebut. Interaksi antara ligan dan reseptor cenderung terjadi pada tingkat energi terendah, sehingga menciptakan kondisi yang stabil. Oleh karena itu, semakin rendah nilai *binding affinity*, semakin mudah dan stabil ligan berikatan dengan protein, serta semakin besar potensi ligan dalam mempengaruhi aktivitas protein. Dengan kata lain, semakin kecil energi ikatan yang dihasilkan, maka semakin stabil hubungan antara ligan dan reseptor (Kinasih et al., 2023).

Berdasarkan tabel 1, diketahui bahwa senyawa yang memiliki nilai *binding affinity* terendah yaitu senyawa beta sistosterol yang berasal dari daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dengan nilai -12,3 Kkal/mol. Selanjutnya disusul dengan senyawa isovitexin dari selasih mekah (*Ocimum gratissimum*) dengan nilai -9,11 Kkal/mol dan senyawa vitexin dari dandang gendis (*Clinacanthus nutans* L.) dengan nilai -9,3 Kkal/mol. Ketiga senyawa tersebut menunjukkan potensi sebagai kandidat inhibitor *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) pada kanker payudara. Nilai *binding affinity* yang tinggi tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti interaksi elektrostatis, gaya van der Waals, interaksi hidrofobik, serta faktor lainnya seperti perubahan entropi, desolvasi, fleksibilitas struktur reseptor, dan susunan molekul air pada situs pengikatan (Tumilaar et al., 2021).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian *literature review* yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa beberapa senyawa aktif dari tanaman obat menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai inhibitor HER-2 pada kanker payudara. Senyawa beta sistosterol dari daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) merupakan kandidat paling potensial dengan nilai *binding affinity* terendah yaitu -12,3 kkal/mol, diikuti oleh vitexin dari dandang gendis (*Clinacanthus nutans* L.) dan isovitexin dari selasih mekah (*Ocimum gratissimum*) dengan nilai *binding affinity* masing-masing -9,3 kkal/mol dan -9,11 kkal/mol. Nilai energi ikatan yang rendah mengindikasikan kestabilan interaksi antara senyawa dan reseptor HER-2, sehingga berpotensi menghambat aktivitas HER-2 yang berlebihan pada sel kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajiboye, B. O., Fatoki, T. H., Akinnusi, P. A., Ajuwon, O. R., Oyinloye, B. E., Jeje, O., Owolabi, V., Ogedengbe, O. O., & Genovese, C. (2024). Supplementary materials Molecular Docking, MMGBSA, and ADMET studies of phytoconstituents of *Ocimum gratissimum* on multiple breast cancer targets. *Natural Product Research*.

- Amin, S., Abidin, A. T., & Fathurohman, M. (2024). Prediksi in silico aktivitas antikanker payudara dari metabolit sekunder tanaman Babandotan (*Ageratum conyzoides* L.). *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 4.
- Amin, S., Nurhanifah, S., Putri, I. M., Murdina, R. D. S., Irfandi, F. E., & Sahrisyawal, F. (2025). Literatur review: Studi in silico senyawa yang terkandung dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai anti kanker payudara. *Jurnal Ners*, 9(2). <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners>
- Ayubbi, M. R. P. Al, Melati, R., & Karimah, U. (2023). Penambatan molekul sianidin *Ipomoea batatas* L. sebagai inhibitor *Human Epidermal Receptor 2* (HER-2) pada kanker payudara. *Journal of Sustainable Transformation*, 1(2), 60–67. <https://doi.org/10.59310/jst.v1i2.14>
- Febriansah, R., & Dewayanti, I. A. (2021). Chemopreventive activity of *Clinacanthus nutans* L. ethyl acetate fraction on breast cancer cells line. *Advances in Health Sciences Research*, 33. www.rcsb.org
- Hakiki, A., Andika, & Rahmawati. (2024). Studi molecular docking dan prediksi ADMET senyawa turunan kurkumin sebagai inhibitor kasein kinase 2- α . *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2). <https://www.rcsb.org/>
- Karim, B. K., Tsamarah, D. F., Zahira, A., Rosandi, N. F., Swarga, K. F., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., & Sitingjak, B. D. P. (2023). In-silico study of active compounds in guava leaves (*Psidium guajava* L.) as candidates for breast anticancer drugs. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3). <https://www.>
- Kinasih, A. A. W., Ahwan, & Qonitah, F. (2023). Analisis in silico interaksi senyawa kurkuminoid terhadap enzim main protease 6LU7 dari SARS-CoV-2. *Duta Pharma Journal*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.47701.XXX>
- Komari, N., Adawiyah, R., Suhartono, E., & Hadi, S. (2022). Interaksi asam galat dan metil galat dari tumbuhan kasturi (*Mangifera casturi*) sebagai inhibitor protein *Human Epidermal Growth Factor 2* (HER-2): Evaluasi molekular docking. *Gunung Djati Conference Series*, 15. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Kurniati, Y. P., & Romadhon, Y. A. (2021). Analisis faktor risiko fenotipe molekuler ER, PR dan HER2 pada kanker payudara di Surakarta. *The 13th University Research Colloquium*, 276–282.
- Mohtar, K., Fatimawi, Rumondor, E. M., Datu, O. S., & Tallei, T. (2021). Studi in silico senyawa eugenol cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) terhadap reseptor ER- α , ER- β dan HER-2 pada kanker payudara. *Pharmacon*, 10(3).
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). *Breast cancer*. Exon Publications.
- Prasetio, N. F., Kepel, B. J., Bodhi, W., Fatimawali, Manampiring, A., & Budiarmo, F. (2021). Molecular docking terhadap senyawa isoeleutherin dan isoeleutherol sebagai penghambat pertumbuhan SARS-CoV-2. *EBiomedik*, 9(1), 101–106. <https://doi.org/10.35790/ebm.9.1.2021.31809>

- Ramadhan, D. S. F., Indraswari, N. L. A., Hakim, S., Rusli, R., Nurisyah, N., Asikin, A., Fakhri, T. M., & Aksar, M. (2024). Identifikasi metabolit bioaktif pada asam jawa (*Tamarindus indica* L.) menggunakan komputasi dinamika molekuler untuk penargetan HER-2 kanker payudara. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 268–279. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.520>
- Sari, Y. A., & Febrina, E. (2023). Potensi senyawa aktif tanaman herbal untuk pengobatan kanker payudara dengan metode penambatan molekuler: Review artikel. *Jurnal Farmasi Udayana*, 12, 23. <https://doi.org/10.24843/jfu.2023.v12.i01.p04>
- Sozianty, D., & Febriansah, R. (2020). Cytotoxic activity and selectivity index of binahong (*Anredera cordifolia*) extracts on MCF-7 breast cancer cells and Vero normal cells line. *Acta Biochimica Indonesiana*, 3.
- Spriha, S. E., & Abdur Rahman, S. M. (2022). In silico evaluation of selected compounds from *Bergenia ciliata* (Haw.) Sternb against molecular targets of breast cancer. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(1), S105–S114. <https://doi.org/10.5530/ijper.56.1s.49>
- Suherlan, S., Rohayah, & Fakhri, T. M. (2021). Uji aktivitas antikanker payudara senyawa andrograpolid dari tumbuhan sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) terhadap *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) secara in silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), 39–50. <https://doi.org/10.29313/jiff.v4i2.7784>
- Trisnaputri, D. R., Handayani, R. D., Dewi, C., & Ramadhan, D. S. F. (2023). Studi in silico senyawa α -mangostin sebagai inhibitor terhadap reseptor glikogen sintase kinase 3β (Gsk 3β) sebagai alternatif terapi kanker payudara. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 2(2), 63–75. <https://doi.org/10.54883/28296850.v2i2.63>
- Tumilaar, S. G., Siampa, J. P., & Tallei, T. E. (2021). Penambatan molekuler senyawa bioaktif dari ekstrak etanol daun pangi (*Pangium edule*) terhadap reseptor protease HIV-1. *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(1), 6. <https://doi.org/10.35799/jis.21.1.2021.30282>
- Ukonu, C. U., & Alagamba, &. (2023). In silico anticancer assessment of the bioactive compounds of *Fromomium melengueta* on HER2 protein associated with breast cancer. *International Journal of Women in Technical Education and Employment*, 4(2), 1–15. <https://fpiwitedjournal.federalpolyilaro.edu.ng>