



Literature Review: Analisis Target Molekuler dan Pendekatan Kimia Medisinal dalam Pengembangan Terapi Kanker Serviks

Saeful Amin¹, Aliya Fayyaza Khairun Nisa^{2*}, Shilvia Siti Nurohmah³, Salla Sabillah⁴

¹⁻⁴Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

*Penulis korespondensi; aliyafayyazakn@gmail.com

Abstract; *Cervical cancer is one of the most common cancers worldwide and is largely caused by Human Papillomavirus (HPV) infection, particularly types 16 and 18. The development of this cancer is influenced by the E6 and E7 oncoproteins, which disrupt the function of p53 and Rb proteins, as well as the involvement of cellular signaling pathways such as PI3K/AKT/mTOR and EGFR. Limitations of conventional therapies, such as resistance and side effects, drive the need for more targeted and selective therapeutic agents. This study aims to analyze the main molecular targets of cervical cancer and the medicinal chemistry approaches used in its therapeutic development. The method involved a review of 12 open access articles using molecular docking, molecular dynamics, QSAR, and network pharmacology approaches. The findings identified two main target groups: viral targets comprising the HPV E6 and E7 oncoproteins, and cellular targets including the PI3K/AKT/mTOR pathway, EGFR, PARP1, CDK1, and VEGFR. Various medicinal chemistry strategies, from structure-based and ligand-based drug design to multi-target network pharmacology approaches, proved effective in identifying potential inhibitor candidates. Bioactive compounds such as quercetin, gossypol, bixin, and rutin demonstrated stable interactions with these targets. However, further experimental validation is needed to support the development of clinically effective and safe therapies.*

Keywords : *Cervical cancer; Human papillomavirus (HPV); Molecular targets; Medicinal chemistry; In silico approaches.*

Abstrak; Kanker serviks merupakan salah satu kanker dengan angka kejadian tinggi di dunia dan sebagian besar disebabkan oleh infeksi Human Papillomavirus (HPV), terutama tipe 16 dan 18. Perkembangan kanker ini dipengaruhi oleh onkoprotein E6 dan E7 yang mengganggu fungsi protein p53 dan Rb, serta keterlibatan jalur sinyal seluler seperti PI3K/AKT/mTOR dan EGFR. Keterbatasan terapi konvensional seperti resistensi dan efek samping mendorong pengembangan agen terapeutik yang lebih selektif dan bertarget. Kajian ini bertujuan untuk menganalisis target molekuler utama kanker serviks serta pendekatan kimia medisinal yang digunakan dalam pengembangan terapinya. Metode yang digunakan berupa telaah terhadap 12 artikel open access dengan berbagai pendekatan, meliputi molecular docking, molecular dynamics, QSAR, dan network pharmacology. Hasil kajian mengidentifikasi dua kelompok target utama: target viral berupa onkoprotein HPV E6 dan E7, serta target seluler yang mencakup jalur PI3K/AKT/mTOR, EGFR, PARP1, CDK1, dan VEGFR. Berbagai pendekatan kimia medisinal, mulai dari structure-based drug design, ligand-based drug design, hingga strategi multi-target berbasis network pharmacology, terbukti efektif dalam mengidentifikasi kandidat inhibitor potensial. Senyawa bioaktif seperti quercetin, gossypol, bixin, dan rutin menunjukkan interaksi yang stabil dengan target-target tersebut. Meskipun demikian, diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut untuk mendukung pengembangan terapi yang efektif dan aman secara klinis.

Kata kunci: Kanker serviks; Virus papiloma manusia (HPV); Target molekuler; Kimia medisinal; Pendekatan in silico.

1. LATAR BELAKANG

Kanker serviks merupakan salah satu keganasan ginekologis dengan beban epidemiologis yang signifikan secara global. Berdasarkan laporan terbaru, terdapat sekitar 604.000 kasus baru kanker serviks setiap tahunnya di seluruh dunia, dengan hampir 90% kasus berkaitan dengan infeksi persisten Human Papillomavirus (HPV), terutama genotipe risiko tinggi seperti HPV-16 dan HPV-18. Penyakit ini menempati urutan keempat sebagai kanker tersering pada perempuan dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di negara berkembang, termasuk Indonesia, yang masih menghadapi keterbatasan dalam program skrining dan vaksinasi (Duenas-Gonzalez et al., 2014).

Secara molekuler, patogenesis kanker serviks sangat erat kaitannya dengan aktivitas onkoprotein virus, yaitu E6 dan E7, yang berperan dalam mengganggu regulasi siklus sel. Onkoprotein E6 diketahui berikatan dengan protein tumor suppressor p53 dan memicu degradasinya melalui jalur ubiquitin-proteasome, sehingga menghambat proses apoptosis dan perbaikan DNA. Sementara itu, E7 berinteraksi dengan protein retinoblastoma (Rb), menyebabkan pelepasan faktor transkripsi E2F yang mendorong proliferasi sel secara tidak terkendali. Kombinasi inaktivasi p53 dan Rb ini menjadi kunci transformasi sel normal menjadi sel kanker. Selain itu, E6 dan E7 juga berkontribusi terhadap peningkatan angiogenesis, imortalitas sel, serta kemampuan invasi dan metastasis, sehingga mempercepat progresivitas kanker Wahyuningsih (2025).

Meskipun terapi konvensional seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi berbasis cisplatin telah digunakan secara luas dalam penanganan kanker serviks, pendekatan ini masih memiliki berbagai keterbatasan. Salah satu tantangan utama adalah munculnya resistensi terhadap obat kemoterapi, yang dapat mengurangi efektivitas terapi dalam jangka panjang. Selain itu, efek samping yang signifikan, seperti nefrotoksisitas, mielosupresi, dan gangguan gastrointestinal, juga menjadi hambatan dalam penggunaan terapi konvensional secara optimal. Kondisi ini mendorong perlunya pengembangan agen terapeutik baru yang lebih selektif, efektif, dan memiliki profil toksisitas yang lebih rendah Surjoseto (2025).

Dalam konteks ini, pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico* menjadi strategi yang semakin penting dalam proses penemuan obat modern. Metode seperti *molecular docking*, *quantitative structure–activity relationship* (QSAR), serta simulasi dinamika molekuler memungkinkan identifikasi kandidat senyawa yang memiliki afinitas tinggi terhadap target protein spesifik, seperti E6 dan E7, sebelum dilakukan validasi eksperimental. Pendekatan ini tidak hanya mempercepat proses skrining senyawa, tetapi juga mampu mengurangi biaya dan waktu penelitian secara signifikan dibandingkan metode konvensional. Selain itu, pendekatan *in silico* juga mendukung pengembangan *strategi multi-target*, yang dianggap lebih efektif dalam menangani kompleksitas jalur molekuler kanker (Younas et al., 2025).

Sejumlah penelitian terbaru menunjukkan bahwa senyawa bioaktif, khususnya dari bahan alam seperti flavonoid dan alkaloid, memiliki potensi sebagai inhibitor terhadap onkoprotein HPV maupun target molekuler lain yang terlibat dalam kanker serviks. Pendekatan komputasi seperti *molecular docking* dan *molecular dynamics* telah berhasil mengidentifikasi interaksi stabil antara senyawa tersebut dengan target protein, membuka peluang untuk pengembangan terapi yang lebih spesifik. Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian literatur

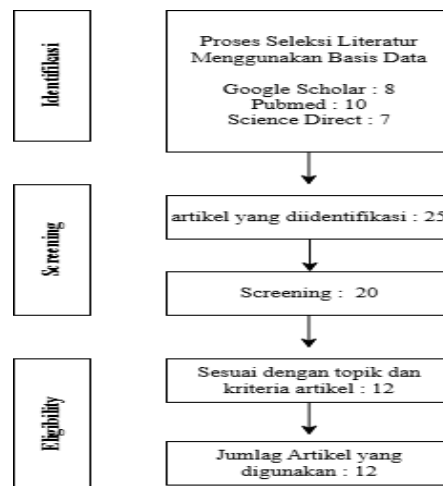
ini bertujuan untuk menganalisis dan merangkum perkembangan terkini dalam penggunaan pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico* dalam penemuan dan pengembangan obat untuk kanker serviks. Secara khusus, review ini mengevaluasi sekitar 15 artikel open access yang membahas target molekuler utama serta strategi desain senyawa inhibitor, dengan harapan dapat memberikan gambaran komprehensif mengenai arah penelitian dan peluang pengembangan terapi di masa mendatang (Aarthy et al., 2022).

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan kajian literatur sistematis yang dilakukan melalui penelusuran artikel ilmiah pada beberapa basis data terkemuka, meliputi PubMed/PMC, Google Scholar, serta jurnal-jurnal farmasi dan kimia medisinal Indonesia. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci utama antara lain “molecular targets cervical cancer”, “*medicinal chemistry*”, “*in silico*”, “*molecular docking*”, “*HPV oncoprotein inhibitor*”, dan “*open access*”. Cakupan waktu pencarian literatur dibatasi pada rentang tahun 2020 hingga 2026 guna memastikan relevansi dan kemutakhiran data yang dianalisis.

Kriteria inklusi artikel meliputi: (1) artikel bersifat open access dan dapat diakses secara penuh, (2) berfokus pada target molekuler spesifik kanker serviks seperti onkoprotein HPV E6/E7, jalur PI3K/AKT/mTOR, EGFR, serta target seluler lainnya, dan (3) menggunakan pendekatan kimia medisinal dan/atau metode *in silico* dalam penelitiannya. Artikel yang hanya bersifat klinis murni tanpa komponen kimia medisinal atau komputasional dikecualikan dari analisis. Proses seleksi mengikuti alur PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sebagaimana diilustrasikan pada Gambar 1.

Data hasil pencarian dianalisis menggunakan metode sintesis tematik, di mana artikel-artikel yang memenuhi kriteria dikelompokkan berdasarkan kesamaan tema, jenis target molekuler, dan pendekatan kimia medisinal yang digunakan. Selanjutnya dilakukan perbandingan nilai binding affinity antarsenyawa melalui tabel komparasi, serta pemetaan interaksi multi-target menggunakan prinsip-prinsip *network pharmacology*. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi kandidat senyawa yang paling potensial untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen antikanker serviks berbasis kimia medisinal (Amin, Pratama, et al., 2025).



Gambar 1. Prisma Flowchart pencarian literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Ringkasan Hasil Pencarian Literatur

Peneliti	Judul	Hasil
(Aarthy et al., 2022)	Eksplorasi Potensi Kuratif Senyawa Bioaktif melalui Pendekatan Omics Terintegrasi dan Farmakologi Sistem pada Kanker Serviks	Artikel ini mengidentifikasi 384 gen imun sebagai target molekuler spesifik dan mengevaluasi 79 senyawa bahan alam yang berpotensi sebagai sistem penghantaran obat anti-HPV. Pendekatan farmakologi sistem digunakan untuk memetakan interaksi kompleks antara senyawa aktif dengan protein onkoprotein E7 guna menghambat progresi kanker serviks.
(Kori & Arga, 2018)	Meta-Analisis Data Transkriptomik untuk Identifikasi Biomarker dan Target Terapi Berbasis Biomedis Jaringan	artikel ini berhasil memetakan biomarker kunci yang dapat berfungsi sebagai target terapi spesifik untuk intervensi molekuler kanker serviks. Temuan ini memberikan landasan bagi kimia medisinal untuk merancang ligan yang lebih presisi berdasarkan profil ekspresi gen dan interaksi protein dalam jaringan kanker.
(Iqbal et al., 2023)	Analisis In Silico Efek Off-Target Obat Antikanker Serviks pada Berbagai Isoform Protein untuk Optimasi Strategi Terapi	Penelitian ini menggunakan pendekatan <i>molecular docking</i> untuk mengevaluasi interaksi 45 obat FDA-approved terhadap berbagai isoform protein target guna meminimalkan efek samping.
(Damara, 2017)	Inovasi Terapi Gen Kanker Serviks melalui Teknologi CRISPR/Cas9 dengan Dual-sgRNAs Bertarget Onkoprotein E6 dan E7	Artikel ini membahas penggunaan teknologi CRISPR/Cas9 untuk memotong gen E6 dan E7 pada virus HPV 16 sebagai strategi terapi genetik yang presisi. Pendekatan ini bertujuan untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks dengan menargetkan mekanisme molekuler utama yang memicu pembelahan sel tidak terkendali.
(Jamal et al., 2025)	Studi Network Pharmacology dan Molecular Docking Senyawa Metabolit <i>Begonia willemii</i> terhadap Reseptor Kanker Serviks	Penelitian ini mengintegrasikan metode <i>network pharmacology</i> dan <i>in silico</i> untuk memetakan interaksi senyawa aktif tanaman <i>Begonia</i> terhadap protein target kanker serviks. Hasilnya mengidentifikasi kandidat ligan baru yang secara medisinal potensial untuk

(Li et al., 2025)	Identifikasi Target Molekuler Senyawa Gossypol pada Kanker Serviks menggunakan Teknologi Target Fishing	dikembangkan menjadi terapi adjuvan dalam menghambat jalur sinyal kanker. Artikel ini menggunakan teknik <i>target fishing</i> untuk mengidentifikasi protein spesifik yang berinteraksi dengan senyawa Gossypol dalam sel kanker serviks. Temuan ini memberikan wawasan penting bagi kimia medisinal mengenai bagaimana optimasi struktur senyawa dapat meningkatkan afinitas terhadap target molekuler yang relevan
(Pratama et al., 2023)	Evaluasi In Silico dan Profil Farmakokinetik Senyawa Alam sebagai Dasar Pengembangan Agen Kemopreventif Kanker	Penelitian ini melakukan uji <i>molecular docking</i> dan prediksi ADME untuk mengevaluasi stabilitas serta keamanan senyawa bahan alam pada reseptor kanker. Fokusnya adalah memastikan bahwa pendekatan kimia medisinal yang digunakan menghasilkan kandidat obat dengan toksisitas rendah namun memiliki efikasi tinggi terhadap target seluler kanker. Artikel ini mengulas peran kimia medisinal dalam mengidentifikasi interaksi antara senyawa bioaktif dengan jalur sinyal onkogenik untuk meningkatkan selektivitas terapi. Fokus utamanya adalah penggunaan teknik komputasi dalam desain obat guna memahami mekanisme pengikatan ligan pada reseptor target yang berperan dalam progresi kanker.
(Saeful Amin et al., 2025)	Analisis Jalur Sinyal Molekuler dan Interaksi Ligand-Target dalam Pengembangan Terapi Kanker Spesifik	Penelitian ini menggunakan simulasi <i>molecular docking</i> untuk mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa kuersetin terhadap protein kunci yang mengatur proliferasi sel kanker. Pendekatan ini memberikan landasan kimia medisinal dalam memprediksi stabilitas interaksi ligan-reseptor sebagai upaya pengembangan agen terapi yang lebih efektif. Artikel ini mengevaluasi kandungan senyawa bioaktif daun kelor yang secara literatur memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan target molekuler spesifik pada sel kanker. Melalui pendekatan kimia medisinal, artikel ini menyoroti pentingnya formulasi inovatif untuk mengoptimalkan efikasi senyawa flavonoid dalam menghambat perkembangan kanker
(Amin, Wihdatunnisa, et al., 2024)	Evaluasi Potensi Senyawa Flavonoid terhadap Target Molekuler Kanker melalui Pendekatan Molecular Docking	Penelitian ini memfokuskan pada identifikasi metabolit sekunder yang paling stabil dan efektif saat berinteraksi dengan reseptor target melalui simulasi dinamika molekuler. Hasil studi <i>in silico</i> ini membantu menentukan profil farmakokinetik dan afinitas senyawa yang diperlukan untuk desain obat kanker serviks yang presisi
(Amin, Pujiyani, et al., 2024)	Tinjauan Kimia Medisinal Senyawa Bioaktif Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) sebagai Kandidat Agen Kemoterapi	Penelitian ini menggunakan pendekatan komputasi untuk mengidentifikasi inhibitor novel terhadap onkogen E6 dan E7 pada HPV-16 sebagai strategi terapeutik untuk menghambat perkembangan kanker serviks. Studi ini menerapkan pendekatan biologi sistem untuk mengevaluasi efektivitas senyawa herbal (termasuk flavonoid) dalam berinteraksi
(Amin, Sheryl, et al., 2025)	Studi In Silico dan Dinamika Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder terhadap Stabilitas Reseptor Kanker	
(Younas et al., 2025)	Identification of novel therapeutic inhibitors against E6 and E7 oncogenes of HPV-16 associated with cervical cancer	
(Ahmadi et al., 2024)	Exploring molecular targets: herbal isolates in cervical cancer therapy	

(Akash et al., 2023)	Novel computational and drug design strategies for inhibition of human papillomavirus-associated cervical cancer and DNA polymerase theta receptor by Apigenin derivatives	dengan target molekuler utama yang berperan dalam progresi kanker serviks. Artikel ini mengeksplorasi potensi turunan apigenin (flavonoid) sebagai inhibitor protein onkogenik E7 dan DNA polimerase theta melalui serangkaian analisis <i>in silico</i> yang komprehensif.
(Fera, 2023)	Kanker Serviks	Artikel tinjauan pustaka ini memaparkan patogenesis kanker serviks yang dipicu oleh onkogen virus HPV (E6 dan E7) serta potensi terapi berbasis target molekuler sebagai langkah krusial dalam pengendalian tumor dan metastasis.

Berdasarkan hasil telaah terhadap berbagai literatur yang relevan, pengembangan terapi kanker serviks saat ini semakin diarahkan pada pendekatan berbasis target molekuler yang spesifik. Hal ini didasarkan pada pemahaman bahwa patogenesis kanker serviks melibatkan interaksi kompleks antara faktor viral, khususnya onkoprotein HPV, serta berbagai jalur sinyal seluler yang mengatur proliferasi, apoptosis, dan angiogenesis. Oleh karena itu, identifikasi target molekuler yang tepat menjadi langkah krusial dalam merancang strategi terapi yang lebih efektif dan selektif.

Selain itu, kemajuan dalam bidang kimia medisinal, terutama melalui pendekatan *in silico*, telah membuka peluang baru dalam proses penemuan obat. Metode komputasi memungkinkan eksplorasi interaksi antara senyawa bioaktif dengan target protein secara lebih cepat dan efisien, sehingga dapat mempercepat identifikasi kandidat inhibitor potensial. Dalam konteks ini, pembahasan difokuskan pada tiga aspek utama, yaitu karakterisasi target molekuler kanker serviks, pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico* dalam pengembangan inhibitor, serta identifikasi senyawa potensial berdasarkan studi-studi yang telah direview. Untuk memahami strategi pengembangan inhibitor berbasis kimia medisinal, penting untuk terlebih dahulu mengkaji target molekuler utama yang terlibat dalam patogenesis kanker serviks.

Target Molekuler Utama Kanker Serviks

Berdasarkan sintesis literatur yang dilakukan, target molekuler kanker serviks dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu target yang berasal dari virus (HPV-related targets) dan target seluler yang terlibat dalam jalur sinyal onkogenik.

Target Viral: Onkoprotein HPV E6 dan E7

Onkoprotein E6 dan E7 merupakan target utama dalam kanker serviks karena berperan langsung dalam inisiasi dan pemeliharaan fenotipe keganasan. Protein E6 memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan E6-associated protein (E6AP), suatu ubiquitin ligase, yang kemudian memediasi degradasi protein p53 melalui jalur ubiquitin-proteasome.

Kehilangan fungsi p53 menyebabkan sel kehilangan kemampuan untuk melakukan apoptosis dan perbaikan DNA, sehingga akumulasi mutasi menjadi tidak terkontrol. Sementara itu, protein E7 berikatan dengan domain “pocket” pada protein retinoblastoma (Rb), yang menyebabkan pelepasan faktor transkripsi E2F. Aktivasi E2F ini mendorong transisi fase G1 ke S dalam siklus sel secara tidak terkontrol, sehingga meningkatkan proliferasi sel kanker. Mekanisme ini menjadikan kompleks E7–Rb sebagai target strategis dalam pengembangan inhibitor berbasis struktur. Pendekatan terbaru seperti CRISPR/Cas9 dengan dual-sgRNA telah menunjukkan bahwa eliminasi simultan gen E6 dan E7 mampu menginduksi apoptosis secara selektif pada sel kanker serviks, menegaskan bahwa kedua protein ini merupakan target terapeutik yang sangat spesifik (Damara, 2017).

Target Seluler: Jalur Sinyal Onkogenik

Selain target viral, berbagai jalur sinyal seluler juga berperan penting dalam progresi kanker serviks. Salah satu jalur yang paling sering teraktivasi adalah PI3K/AKT/mTOR, yang dilaporkan mengalami mutasi pada gen PIK3CA pada sekitar 30% kasus kanker serviks. Aktivasi jalur ini berkontribusi terhadap peningkatan proliferasi sel, inhibisi apoptosis, serta resistensi terhadap terapi (Duenas-Gonzalez et al., 2014). Selain itu, reseptor tirosin kinase seperti EGFR dan HER2 juga sering mengalami overekspresi, yang memicu aktivasi jalur downstream seperti MAPK dan PI3K/AKT, sehingga memperkuat sinyal proliferasi dan angiogenesis. Hal ini menjadikan EGFR/HER2 sebagai target potensial dalam terapi berbasis inhibitor reseptor.

Target DNA Repair, Siklus Sel, dan Angiogenesis

Target lain yang tidak kalah penting adalah protein yang terlibat dalam perbaikan DNA dan regulasi siklus sel. Enzim PARP1 berperan dalam mekanisme perbaikan DNA single-strand break, sehingga inhibisinya dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi radiasi (radiosensitizer). Protein CDK1 juga merupakan regulator utama siklus sel, khususnya pada fase G2/M, sehingga menjadi target potensial dalam menghambat proliferasi sel kanker. Di sisi lain, VEGFR memainkan peran penting dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan tumor. Inhibisi terhadap VEGFR dapat menghambat suplai nutrisi ke tumor dan menekan pertumbuhan kanker.

3.2 Pendekatan Kimia Medisinal In Silico

Pendekatan in silico dalam kimia medisinal menjadi strategi utama dalam mengidentifikasi dan mengoptimasi kandidat inhibitor terhadap target molekuler kanker serviks.

Structure-Based Drug Design (SBDD)

Pendekatan SBDD memanfaatkan struktur tiga dimensi protein target yang tersedia dalam database Protein Data Bank (PDB), seperti struktur E6 (PDB: 2FZA) dan E7 (PDB: 2B9F). Molecular docking menggunakan *AutoDock Vina* digunakan untuk memprediksi orientasi ligan dalam binding site serta menghitung energi pengikatan. Nilai binding energy yang lebih negatif menunjukkan afinitas yang lebih kuat, yang menjadi indikator awal potensi senyawa sebagai inhibitor. Untuk meningkatkan akurasi, hasil docking sering dikombinasikan dengan perhitungan energi bebas menggunakan metode MM/GBSA, serta simulasi dinamika molekuler selama ± 100 ns untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan–protein dalam kondisi mendekati fisiologis (Amin, Syarifah, et al., 2025).

Ligand-Based Drug Design (LBDD)

Pendekatan LBDD digunakan ketika informasi struktur target terbatas. Metode ini mengandalkan data senyawa aktif yang sudah diketahui untuk membangun model prediktif, seperti QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), yang menghubungkan parameter struktur kimia dengan aktivitas biologis. Selain itu, teknik pharmacophore mapping digunakan untuk mengidentifikasi fitur struktural penting yang diperlukan untuk aktivitas biologis. Misalnya, inhibitor seperti nutlin-3 dan MI-219 digunakan sebagai template untuk mendesain senyawa baru dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap target seperti p53-MDM2 interaction.

Network Pharmacology dan Multi-Target Approach

Pendekatan network pharmacology semakin berkembang dalam memahami interaksi kompleks antara senyawa dan sistem biologis. Tools seperti SwissTargetPrediction dan STRING database digunakan untuk memprediksi target protein serta membangun jaringan protein–protein interaction (PPI). Pendekatan ini memungkinkan identifikasi efek multi-target dari suatu senyawa, yang sangat relevan dalam kanker karena melibatkan banyak jalur sinyal. Studi pada senyawa dari *Begonia willemii* dan *Bixa orellana* menunjukkan bahwa satu senyawa dapat berinteraksi dengan beberapa target sekaligus, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi kemungkinan resistensi (Jamal et al., 2025).

Integrasi Target Molekuler dengan Strategi Desain Inhibitor

Pemahaman mendalam terhadap karakteristik target molekuler kanker serviks merupakan prasyarat utama dalam menentukan strategi desain inhibitor yang paling tepat. Kanker serviks memiliki lanskap molekuler yang kompleks, melibatkan interaksi antara faktor viral dari *Human Papillomavirus* (HPV) dan disregulasi jalur sinyal seluler yang saling memperkuat satu sama lain. Kompleksitas ini menuntut pendekatan kimia medisinal yang tidak

bersifat tunggal, melainkan harus disesuaikan secara spesifik dengan profil struktural dan fungsional masing-masing target yang terlibat dalam patogenesis kanker serviks.

Onkoprotein viral HPV E6 dan E7 merupakan target sentral dalam kanker serviks yang paling banyak dieksplorasi menggunakan pendekatan *structure-based drug design* (SBDD). Kedua protein ini berperan langsung dalam inisiasi keganasan serviks melalui degradasi p53 dan inaktivasi Rb, sehingga penghambatan spesifik terhadapnya secara logis akan menghentikan progresivitas tumor pada tingkat molekuler yang paling fundamental. Ketersediaan struktur tiga dimensi E6 (PDB: 2FZA) dan E7 (PDB: 2B9F) dalam Protein Data Bank menjadi keunggulan utama yang memungkinkan simulasi *molecular docking* dan dinamika molekuler dilakukan secara akurat untuk merancang inhibitor yang mampu mengganggu interaksi E6–p53 maupun kompleks E7–Rb. Studi oleh Younas et al. (2025) dan Akash et al. (2023) membuktikan bahwa inhibitor berbasis struktur yang dirancang melalui docking terhadap situs aktif E6 dan E7 mampu menghasilkan nilai *binding energy* yang sangat kompetitif, bahkan melampaui ligan referensi, menegaskan relevansi SBDD sebagai strategi utama dalam pengembangan terapi antiviral untuk kanker serviks.

Jalur sinyal seluler PI3K/AKT/mTOR dan EGFR yang teraktivasi secara aberan pada kanker serviks memerlukan strategi pendekatan yang berbeda. Mengingat kedua jalur ini melibatkan jaringan interaksi antar-protein yang sangat luas dan saling terhubung mulai dari reseptor permukaan sel hingga efektor inti inti nuklir pendekatan *network pharmacology* menjadi pilihan yang paling relevan. Dengan memanfaatkan tools seperti SwissTargetPrediction dan STRING database, *hub proteins* yang paling berpengaruh dalam jaringan sinyal onkogenik kanker serviks dapat diidentifikasi secara sistematis. Pendekatan ini sekaligus membuka peluang pengembangan inhibitor multi-target yang secara teoritis lebih unggul dalam mengatasi resistensi terapi pada kanker serviks, karena mampu menekan beberapa node sinyal secara bersamaan sehingga jalur kompensatorik tidak dapat teraktivasi (Jamal et al., 2025).

Pada target yang terlibat dalam regulasi kerusakan DNA dan siklus sel kanker serviks, seperti PARP1 dan CDK1, pendekatan *ligand-based drug design* (LBDD) menjadi strategi yang efisien. Ketersediaan data senyawa aktif yang cukup banyak dalam literatur memungkinkan pembangunan model QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) yang menghubungkan fitur struktural senyawa dengan aktivitasnya terhadap sel kanker serviks secara kuantitatif. Teknik *pharmacophore mapping* turut dimanfaatkan untuk mengekstrak fitur farmakofori esensial dari inhibitor PARP1 dan CDK1 yang telah tervalidasi, yang

kemudian dijadikan acuan dalam *virtual screening* terhadap library senyawa bahan alam lokal berpotensi sebagai kandidat antikanker serviks baru.

Target angiogenesis VEGFR yang berkontribusi pada pertumbuhan tumor serviks melalui neovaskularisasi memerlukan strategi yang lebih integratif. Pendekatan kombinasi antara SBDD dan *network pharmacology* diperlukan karena VEGFR tidak bekerja secara terisolasi, melainkan berinteraksi dengan berbagai *downstream signaling* yang turut mendukung kelangsungan hidup dan invasi sel kanker serviks. Integrasi kedua pendekatan ini memungkinkan desain inhibitor yang tidak hanya memiliki afinitas tinggi terhadap VEGFR, tetapi juga mampu menekan jalur-jalur kompensatorik yang sering menjadi penyebab kegagalan terapi antiangiogenik pada kanker serviks stadium lanjut. Secara keseluruhan, integrasi yang tepat antara pemahaman target molekuler kanker serviks, data struktural yang tersedia, dan metode kimia medisinal komputasional yang sesuai merupakan faktor determinan dalam keberhasilan pengembangan agen terapeutik. Tabel 3 berikut merangkum korelasi antara setiap target molekuler kanker serviks dengan strategi desain inhibitor yang paling sesuai berdasarkan sintesis literatur yang telah dilakukan.

3.4 Senyawa Potensial

. **Tabel 2.** Ringkasan Senyawa Bioaktif Potensial sebagai Agen Antikanker Serviks Berdasarkan Studi In Silico

Senyawa	Target Utama	Binding Energy	Sumber
Quercetin	Thymidylate synthase	-11.08 kcal/mol	Belimbing wuluh
Gossypol	HPV E6/E7	-9.5 kcal/mol	Gossypium sp.
Bixin	VHR phosphatase	Validasi docking	Bixa orellana
Rutin	<i>Multi-target</i>	Stabil	Ekstrak lokal

Berdasarkan hasil komparasi dari berbagai studi, beberapa senyawa menunjukkan nilai afinitas yang signifikan sebagaimana dirangkum pada tabel 2. Quercetin menunjukkan nilai binding energy paling rendah (-11.08 kcal/mol), yang mengindikasikan interaksi yang sangat kuat dengan target thymidylate synthase, enzim penting dalam sintesis DNA. Hal ini menunjukkan potensi quercetin sebagai inhibitor proliferasi sel kanker. Gossypol, di sisi lain, menunjukkan aktivitas terhadap target viral E6/E7, yang menjadikannya kandidat menarik untuk terapi yang lebih spesifik terhadap infeksi HPV. Sementara itu, bixin dan rutin menunjukkan potensi sebagai agen multi-target, yang dapat bekerja pada berbagai jalur biologis secara simultan.

Namun demikian, meskipun hasil *in silico* menunjukkan potensi yang menjanjikan, sebagian besar senyawa ini masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu, aspek bioavailabilitas dan toksisitas juga perlu menjadi perhatian utama dalam pengembangan lebih lanjut. Di antara berbagai senyawa yang dianalisis, flavonoid seperti quercetin dan rutin menunjukkan potensi paling menonjol berdasarkan nilai binding energy dan stabilitas interaksi. Sementara itu, senyawa non-flavonoid seperti gossypol dan bixin digunakan sebagai pembanding untuk mengevaluasi efektivitas relatif flavonoid terhadap target molekuler kanker serviks.

Hasil kajian ini menunjukkan bahwa pengembangan terapi kanker serviks berbasis target molekuler memiliki prospek yang sangat menjanjikan, terutama dengan memanfaatkan pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico*. Onkoprotein HPV E6 dan E7 tetap menjadi target utama karena perannya yang krusial dalam menginisiasi dan mempertahankan transformasi keganasan melalui inaktivasi p53 dan Rb, sementara jalur sinyal seluler seperti PI3K/AKT/mTOR, EGFR, serta protein yang terlibat dalam perbaikan DNA dan angiogenesis memperluas peluang intervensi terapeutik. Pendekatan komputasi seperti molecular docking, simulasi dinamika molekuler, serta *network pharmacology* terbukti efektif dalam mengidentifikasi interaksi ligan–protein secara cepat dan efisien, serta memungkinkan eksplorasi strategi multi-target yang lebih adaptif terhadap kompleksitas kanker.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pengembangan terapi kanker serviks berbasis target molekuler menunjukkan potensi yang sangat menjanjikan, terutama dengan memanfaatkan pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico*. Onkoprotein HPV E6 dan E7 tetap menjadi target utama karena perannya yang krusial dalam menginisiasi dan mempertahankan keganasan sel melalui inaktivasi protein p53 dan Rb. Selain itu, keterlibatan jalur sinyal seluler seperti PI3K/AKT/mTOR, EGFR, serta protein yang berperan dalam perbaikan DNA dan angiogenesis memperluas peluang dalam pengembangan strategi terapi yang lebih komprehensif.

Pendekatan *in silico*, termasuk molecular docking, simulasi dinamika molekuler, QSAR, dan *network pharmacology*, terbukti mampu mempercepat proses identifikasi dan evaluasi kandidat senyawa inhibitor secara efisien. Sejumlah senyawa berbasis bahan alam, seperti quercetin, gossypol, bixin, dan rutin, menunjukkan potensi sebagai agen antikanker melalui interaksi yang kuat dan stabil dengan target protein kanker serviks.

Namun demikian, keterbatasan utama dari pendekatan ini adalah kurangnya validasi eksperimental yang memadai, serta tantangan terkait bioavailabilitas dan selektivitas senyawa.

Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan yang mengintegrasikan pendekatan komputasi dengan uji biologis dan klinis untuk memastikan efektivitas dan keamanan kandidat obat. Ke depan, strategi multi-target dan pemanfaatan biodiversitas bahan alam diharapkan dapat menjadi arah pengembangan terapi kanker serviks yang lebih inovatif dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Aarthy, M., Muthuramalingam, P., Ramesh, M., & Singh, S. K. (2022). Unraveling the multi-targeted curative potential of bioactive molecules against cervical cancer through integrated omics and systems pharmacology approach. *Scientific Reports*, *12*(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18358-7>
- Ahmadi, M., Abdollahi, R., Otogara, M., & Taherkhani, A. (2024). Exploring molecular targets: herbal isolates in cervical cancer therapy. *Genomics and Informatics*, *22*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s44342-024-00008-1>
- Akash, S., Bayıl, I., Hossain, M. S., Islam, M. R., Hosen, M. E., Mekonnen, A. B., Nafidi, H. A., Bin Jardan, Y. A., Bourhia, M., & Bin Emran, T. (2023). Novel computational and drug design strategies for inhibition of human papillomavirus-associated cervical cancer and DNA polymerase theta receptor by Apigenin derivatives. *Scientific Reports*, *13*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43175-x>
- Amin, S., Pratama, D. E., Farmasi,), Bakti, U., & Husada, T. (2025). PERAN KIMIA MEDISINAL DALAM PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER: PENDEKATAN KOMPUTASI DAN EKSPLORASI SENYAWA BIOAKTIF DARI SUMBER ALAM. *Indonesian Journal of Science*, *1*(6), 1356–1361.
- Amin, S., Pujiyani, D., Rusiyana, N. P., & Azzahra, S. M. (2024). Evaluasi Potensi Antikanker Senyawa Daun Kelor melalui Kimia Medisinal. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, *4*(1), 75–82. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4544>
- Amin, S., Sheryl, V. A., Aprillia, A. Y., & Pebiansyah, A. (2025). Kelor (*Moringa oleifera*) Bioactive Compounds as Potential Anti-Breast Cancer Agents: In Silico Studies. *Borneo Journal of Pharmacy*, *8*(4), 353–367. <https://doi.org/10.33084/bjop.v8i4.7435>
- Amin, S., Syarifah, S. N., Illavana, N., & Diva, A. J. (2025). Evolusi Kimia Medisinal Pendekatan Berbasis Alam Dalam Penemuan Obat: Tinjauan Kimia Medisinal Program Studi S1 Farmasi, Universitas bakti Tunas Husada, Tasikmalaya Indonesia. In *Journal of Innovative and Creativity* (Vol. 5, Issue 4).
- Amin, S., Wihdatunnisa, I., Aisyah, R., & Kurniawan, Y. S. (2024). Potensi Senyawa Kuersetin sebagai Antikanker Payudara melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, *4*(1), 41–51. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4565>
- Damara, F. A. (2017). CRISPR/Cas9 dengan Dual-sgRNAs Bertarget Gen E6 dan E7 Virus HPV 16 Sebagai Inovasi Terapi Gen Upaya Menurunkan Angka Kanker Serviks Global. *Jurnal Scientific Pinisi*, *3*(2), 98–103.
- Duenas-Gonzalez, A., Serrano-Olvera, A., Cetina, L., & Coronel, J. (2014). New molecular targets against cervical cancer. *International Journal of Women's Health*, *6*, 1023–1031. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
- Fera, N. (2023). Kanker Serviks. *GALENICAL: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Mahasiswa*

Malikussaleh, 2(1), 45–56.

- Iqbal, A., Ali, F., Choudhary, S., Qayyum, A., Arshad, F., Ashraf, S., Aziz, M., Shakil, A. U., Sehgal, S. A., Hussain, M., & Sajid, M. (2023). in Silico Analysis of Anti-Cervical Cancer Drug Off-Target Effects on Diverse Protein Isoforms for Enhanced Therapeutic Strategies. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 7(4), 36–47. <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.4.288017>
- Jamal, J., Musnina, W. O. S. M., Setiawan, M. R. S., & Rumi, A. (2025). Uji Network Pharmacology Dan Docking Moleculer Senyawa Metabolit Sekunder Begonia willemii Endemik Sulawesi Tengah Terhadap Reseptor Kanker Serviks. *Borneo Journal of Pharmascientech*, 9(1), 144–162. <https://doi.org/10.59053/bjp.v9i1.645>
- Kori, M., & Arga, K. Y. (2018). Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer. *PLoS ONE*, 13(7), 1–27.
- Li, J., Asat, R., Li, W., Parhat, P., Ma, Y., Ma, Y., & Li, M. (2025). Molecular Target Identification of Gossypol Against Cervical Cancer Based on Target Fishing Technology. *Pharmaceutics*, 17(7), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17070861>
- Pratama, J. P., Kurniawati, N., & Erikania, S. (2023). UJI IN SILICO SENYAWA DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL SERTA PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS. *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional (SIKesNas)*, 2019, 2023. <https://www.ojs.udb.ac.id/index.php/sikenas/article/view/2823>
- Saeful Amin, Alfi Nurul Aini, Nandita Marsya Putri Utami, & Dini Aryani. (2025). Kimia Medisinal dalam Terapi Kanker : Analisis Jalur Sinyal dan Interaksi Ligand-Target. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*, 4(1), 52–62. <https://doi.org/10.55606/jurrikes.v4i1.4385>
- Younas, S., Malik, Z. I., Khan, M. U., Manzoor, S., Rehman, H. M., Hammad, H. M., & Akter, S. (2025). Identification of novel therapeutic inhibitors against E6 and E7 oncogenes of HPV-16 associated with cervical cancer. *Plos One*, 20(10 October), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323595>
- Noor Aini, Indah Sri Wahyuningsih, & Mohammad Arifin Noor. (2025). Pengaruh Kombinasi Teknik Relaksasi Benson dan Terapi Quranic Healing terhadap Tingkat Nyeri pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi. *Vitamin : Jurnal Ilmu Kesehatan Umum*, 3(4), 318–329. <https://doi.org/10.61132/vitamin.v3i4.1748>
- Robertus Surjoseto, & Devy Sofyanty. (2025). Pengaruh Penerimaan Diri dan Regulasi Emosi terhadap Psychological Well Being Pasien Kanker. *Observasi : Jurnal Publikasi Ilmu Psikologi*, 3(4), 206–221. <https://doi.org/10.61132/observasi.v3i4.1898>