



Tinjauan Kimia Medisinal: Hubungan Struktur-Aktivitas Senyawa Bahan Alam sebagai Kandidat Antikanker Payudara

Saeful Amin¹, Icha Aisah Azzahra², Natasya Zakiatul Awalia Irhan^{3*}, Syifa Alifia Azzahra⁴

¹⁻⁴Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

*Penulis Korespondensi: natasyaza96@gmail.com

Abstract. Breast cancer remains a major global health challenge, with treatment effectiveness often limited by drug resistance and the toxic side effects of chemotherapy on normal cells. The exploration of bioactive compounds from natural sources through a medicinal chemistry approach offers a promising alternative strategy. This study aims to examine the molecular mechanisms of action and Structure-Activity Relationships (SAR) of various natural compound scaffolds as potential breast anticancer agents. The method employed was a systematic narrative literature review of 15 recent scientific articles evaluating computational parameters, including molecular docking, as well as *in vitro* and *in vivo* activities. The results indicate that polyphenols, flavonoids such as quercetin and EGCG, and curcumin possess strong cytotoxic activity and high binding affinity toward cancer-related target macromolecules. SAR analysis demonstrates that key structural features, including the number and position of free phenolic hydroxyl groups, the presence of gallate ester groups, and conjugated diketone systems, play a crucial role in determining ligand receptor complex stability. These interactions are supported by hydrogen bonding, hydrophobic interactions, and favorable steric compatibility within receptor binding sites. Computational findings further suggest that structural optimization can enhance ligand selectivity and improve pharmacokinetic properties. This study concludes that natural phytochemical scaffolds have significant potential as lead compounds and provide a rational basis for Computer-Aided Drug Design in developing more potent, selective, multi-target, and safer breast anticancer therapies.

Keywords: Anticancer; Breast Cancer; Curcumin; Flavonoids; Molecular Docking; Natural Compounds; SAR.

Abstrak. Kanker payudara masih menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang utama, di mana efektivitas terapinya sering kali dibatasi oleh munculnya resistensi obat serta efek samping toksik kemoterapi terhadap sel normal. Eksplorasi senyawa bioaktif dari bahan alam melalui pendekatan kimia medisinal menawarkan strategi alternatif yang menjanjikan. Penelitian ini bertujuan mengkaji mekanisme kerja pada tingkat molekuler dan hubungan struktur-aktivitas (*Structure-Activity Relationship* / SAR) dari berbagai kerangka senyawa alami sebagai kandidat antikanker payudara. Metode yang digunakan adalah tinjauan pustaka naratif sistematis terhadap 15 artikel ilmiah terkini yang mengevaluasi parameter komputasi, termasuk *molecular docking*, serta aktivitas *in vitro* dan *in vivo*. Hasil kajian menunjukkan bahwa golongan polifenol, flavonoid seperti quercetin dan EGCG, serta kurkumin memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat dan afinitas ikatan yang tinggi terhadap makromolekul target sel kanker. Analisis SAR mengungkapkan bahwa jumlah dan posisi gugus hidroksil fenolik bebas, keberadaan gugus ester galat, serta sistem diketona terkonjugasi berperan penting dalam menentukan stabilitas kompleks ligan reseptor. Interaksi tersebut didukung oleh pembentukan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan kecocokan sterik yang optimal pada sisi pengikatan reseptor. Studi komputasi juga menunjukkan bahwa optimasi struktur dapat meningkatkan selektivitas ligan dan memperbaiki profil farmakokinetik. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kerangka fitokimia alami berpotensi besar sebagai senyawa penuntun dalam pengembangan terapi antikanker payudara yang lebih poten, selektif, multitarget, dan aman.

Kata Kunci: Antikanker; Flavonoid; HKSA; Kanker Payudara; Kurkumin; Molecular Docking; Senyawa Bahan Alam.

1. LATAR BELAKANG

Kanker payudara hingga saat ini masih menjadi salah satu ancaman kesehatan global yang paling masif dan menduduki peringkat teratas dalam krisis onkologi pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data epidemiologi, insidensi keganasan jaringan epitel payudara ini terus mengalami tren peningkatan yang signifikan, baik di negara maju maupun negara berkembang. Secara klinis, kanker payudara merupakan penyakit yang sangat heterogen, yang

diklasifikasikan ke dalam beberapa sub tipe molekuler seperti *Estrogen Receptor* (ER)-positif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)-positif, dan *Triple-Negative Breast Cancer* (TNBC). Meskipun intervensi terapeutik modern yang meliputi pembedahan, radioterapi, terapi hormonal, dan agen kemoterapi sistemik telah meningkatkan angka kesintasan (*survival rate*) pasien, tantangan klinis yang fundamental masih belum sepenuhnya terpecahkan. Penggunaan kemoterapi sitotoksik konvensional sering kali dibatasi oleh indeks terapeutik yang sempit, yang memicu efek samping toksik parah pada jaringan sehat. Lebih jauh lagi, penggunaan obat dalam jangka panjang kerap memicu munculnya resistensi obat multidrug (*Multidrug Resistance/MDR*) melalui mutasi genetik dan penghindaran jalur apoptosis (Singh, 2020). Kondisi ini menciptakan urgensi yang sangat tinggi bagi para peneliti di bidang penemuan obat untuk mengeksplorasi dan mengembangkan agen terapeutik alternatif yang memiliki efikasi tinggi, selektivitas target yang presisi, dan profil toksisitas yang jauh lebih aman.

Dalam merespons tantangan tersebut, disiplin ilmu Kimia Medisinal mengalihkan fokusnya pada eksplorasi senyawa bioaktif yang diisolasi dari sumber bahan alam. Secara historis, produk alam dan metabolit sekunder tanaman telah menjadi fondasi utama dalam farmakoterapi penyakit kronis. Tanaman lokal Indonesia, misalnya, menyimpan kekayaan keanekaragaman hayati yang menyediakan kerangka struktural (*structural scaffolds*) molekuler yang sangat kompleks, asimetris, dan beraneka ragam—sebuah karakteristik kimiawi yang sering kali sangat sulit direplikasi secara efisien melalui sintesis murni di laboratorium (Amin & Meithasari, 2025). Eksplorasi metabolit sekunder dari tanaman lokal ini dinilai sangat prospektif sebagai agen terapi alami untuk kanker payudara, mengingat kemampuannya dalam berinteraksi dengan berbagai target biologis secara simultan (Amin, Sutaryat, et al., 2025). Pendekatan multi-target ini sangat relevan untuk mengatasi sifat sel kanker payudara yang adaptif dan persisten (Younas et al., 2018).

Di antara berbagai kelas metabolit sekunder yang paling banyak disoroti dalam dekade terakhir, polifenol dan flavonoid menempati posisi paling strategis. Golongan senyawa fitokimia ini secara luas dilaporkan memiliki sifat kemopreventif, anti-inflamasi, dan antioksidan yang luar biasa (Griñan-Lison et al., 2021; Mocanu et al., 2015). Beberapa *lead compound* atau senyawa penuntun yang secara intensif dikaji potensinya meliputi kurkumin, kuersetin, dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG). Kurkumin, senyawa aktif dari *Curcuma longa*, telah diidentifikasi sebagai modulator spesifik pada jalur karsinogenesis payudara yang mampu memicu penghentian siklus sel dan apoptosis (Banik et al., 2017). Di era modern, kemanjuran kurkumin bahkan terus ditingkatkan melalui modifikasi kombinasi obat dan

enkapsulasi nanosistem untuk mengatasi kelemahan bioavailabilitasnya (Zhu et al., 2024). Demikian pula dengan kuersetin, sebuah flavonol alami yang terbukti memiliki mekanisme antikanker pleiotropik, termasuk penghambatan proliferasi dan metastasis pada sel kanker payudara (Ezzati et al., 2020). Di sisi lain, EGCG, katekin utama dalam teh hijau, menunjukkan kapasitas yang luar biasa baik dalam pencegahan maupun intervensi terapeutik kanker payudara melalui regulasi reseptor hormon dan penghambatan angiogenesis (Romano & Martel, 2021). Lebih menariknya lagi, studi terbaru membuktikan bahwa kombinasi dietetik dari senyawa-senyawa ini (seperti resveratrol, kurkumin, dan kuersetin) mampu memodulasi lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*) dan membalikkan kondisi immunosupresi pada model *in vivo* (Li et al., 2023). Hal ini mengukuhkan status polifenol tidak hanya sebagai agen sitotoksik langsung, tetapi juga sebagai imunomodulator dan modulator epigenetik yang mampu merestorasi fungsi sel normal (Eren et al., 2024).

Namun demikian, penemuan aktivitas biologis dari ekstrak kasar atau senyawa murni bahan alam hanyalah tahap awal dalam proses penemuan obat. Untuk dapat dikembangkan menjadi kandidat obat komersial yang paten, efektivitas senyawa-senyawa alam tersebut harus dikaji dari kacamata Kimia Medisinal, khususnya melalui analisis Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Structure-Activity Relationship* (SAR). Kajian literatur berbasis HKSA menunjukkan bahwa aktivitas antikanker suatu molekul sangat dikte oleh keberadaan gugus fungsi spesifik (Saeful Amin & Wulandari, 2025). Sebagai contoh, jumlah dan posisi presisi dari gugus hidroksil fenolik bebas pada kerangka dasar flavonoid secara langsung berbanding lurus dengan kapasitas molekul tersebut dalam menyumbangkan elektron (sebagai penangkal radikal bebas) serta kemampuannya dalam bertindak sebagai donor ikatan hidrogen saat berikatan dengan asam amino pada reseptor protein target. Modifikasi struktural secara rasional seperti penambahan gugus penarik elektron, pendorong elektron, atau manipulasi tingkat lipofisitas (Log P) pada molekul sangat memengaruhi kemampuan obat untuk menembus membran sel ganda lipid dari sel kanker payudara.

Mengingat sintesis turunan senyawa dan pengujian biologis secara *in vitro* memerlukan biaya eksponensial serta waktu yang ekstensif, pendekatan kimia medisinal masa kini sangat bertumpu pada metode komputasi atau *in silico*. Peran kimia medisinal komputasi sangat fundamental dalam tahap identifikasi dan optimasi senyawa penuntun (*lead optimization*). Melalui teknik penambatan molekuler (*molecular docking*) dan simulasi dinamika molekuler, peneliti dapat memvisualisasikan serta menghitung parameter termodinamika pada tingkat sub-atomik antara ligan bahan alam dengan makromolekul target (seperti reseptor ER- α atau HER2) dengan tingkat presisi yang tinggi (Amin, Fariidah, et al., 2025). Pendekatan komputasi

ini tidak hanya memfasilitasi seleksi ligan yang memiliki nilai energi ikatan bebas paling stabil, tetapi juga mampu memprediksi profil farmakokinetika dan toksisitas (ADMET) dari senyawa bioaktif, sehingga meminimalisir risiko kegagalan pada uji praklinis dan klinis (Amin & Pratama, 2025).

Berpijak pada landasan rasional tersebut, masih terdapat kebutuhan mendesak untuk menyintesis dan memetakan secara komprehensif bagaimana variasi struktural dari berbagai senyawa bahan alam memengaruhi efikasi antikankernya. Oleh karena itu, artikel tinjauan literatur ini disusun untuk mengkaji secara mendalam potensi senyawa bahan alam dengan penekanan khusus pada golongan flavonoid dan polifenol—sebagai kandidat antikanker payudara. Tinjauan ini difokuskan pada tiga aspek fundamental Kimia Medisinal: (1) pemahaman mekanisme interaksi molekuler pada sel target, (2) evaluasi detail mengenai Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA) dari modifikasi kerangka fitokimia, serta (3) penegasan peran vital komputasi *in silico* dalam memandu desain dan pengembangan obat antikanker generasi baru yang lebih rasional, efektif, dan aman bagi pasien.

2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Penelitian ini merupakan studi literatur (*narrative* dan *systematic review*) yang berfokus pada analisis data sekunder, sehingga tidak melibatkan pengujian laboratorium basah secara langsung. Alat utama yang digunakan mencakup perangkat keras komputer dengan koneksi internet yang stabil untuk mengakses pangkalan data ilmiah, serta perangkat lunak pendukung seperti peramban web dan *Mendeley Reference Manager* untuk pengelolaan sitasi. Bahan penelitian berupa data sekunder yang diekstraksi dari 15 artikel jurnal ilmiah nasional dan internasional bereputasi yang diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir (2015–2025). Pangkalan data yang digunakan meliputi *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Garuda Kemdikbud*.

Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian literatur ini dilakukan melalui tahapan sistematis sebagai berikut:

Pencarian Literatur (Literature Search)

Pencarian awal dilakukan pada pangkalan data menggunakan kombinasi kata kunci spesifik, antara lain: "*medicinal chemistry breast cancer*", "*molecular docking natural products*", "*Structure-Activity Relationship (SAR)*", "*flavonoid anticancer*", serta nama penulis spesifik untuk jurnal rujukan utama (Saeful Amin).

Seleksi Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang ditemukan kemudian disaring secara ketat. Kriteria inklusi meliputi: (a) artikel yang membahas senyawa bahan alam (seperti kurkumin, kuersetin, EGCG, dan metabolit sekunder lainnya); (b) penelitian yang memuat analisis interaksi komputasi (*molecular docking*) atau pengujian *in vitro* pada target kanker payudara (seperti reseptor ER- α atau Topoisomerase II); dan (c) memuat pembahasan spesifik mengenai Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA). Artikel berupa opini atau yang tidak memiliki data aktivitas biologis yang jelas dieksklusi.

Ekstraksi Data

Dari proses seleksi, ditetapkan 15 artikel utama. Data-data penting dari artikel tersebut diekstraksi dan dikompilasi ke dalam matriks atau tabel tinjauan. Parameter yang dicatat meliputi identitas penulis, jenis senyawa atau ligan, target protein spesifik, metode pengujian, serta temuan utama terkait modifikasi farmakofor (HKSA).

Analisis Data

Data yang telah dikompilasi dianalisis menggunakan metode deskriptif-kualitatif dengan pendekatan sintesis naratif berbasis prinsip kimia medisinal. Fokus analisis dititikberatkan pada evaluasi Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA) dari masing-masing golongan senyawa. Parameter yang dikaji secara mendalam meliputi pengaruh variasi structural seperti jumlah dan posisi gugus hidroksil fenolik, keberadaan struktur siklik yang rigid, konfigurasi isomerik, dan tingkat lipofisitas terhadap afinitas pengikatan (energi ikatan bebas) dan spesifisitas ligan pada kantong reseptor target. Hasil analisis ini kemudian disintesis untuk merumuskan karakteristik molekuler yang paling ideal bagi pengembangan *lead compound* (senyawa penuntun) antikanker payudara di masa depan.

Riset ini dieksekusi murni melalui pendekatan studi literatur (*narrative review*) terhadap data sekunder, sehingga meniadakan kebutuhan akan prosedur laboratorium basah. Fasilitas yang menunjang pelaksanaan studi ini meliputi perangkat keras (komputer jinjing yang terkoneksi dengan internet stabil) dan rangkaian perangkat lunak. Perangkat lunak tersebut mencakup *browser* internet untuk mengumpulkan referensi, program pengetikan naskah, serta aplikasi *Mendeley* untuk mengotomatisasi pengutipan.

Sumber data yang dianalisis bersumber dari publikasi ilmiah pada jurnal bereputasi tingkat nasional dan internasional. Penelusuran bahan pustaka dilakukan secara virtual melalui pangkalan data akademik seperti *ACS Publications*, *ScienceDirect*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Agar kajian tetap relevan dan mutakhir, literatur yang digunakan dibatasi pada terbitan

5 hingga 10 tahun terakhir (2015-2025) yang mendiskusikan potensi senyawa alam untuk terapi kanker payudara, dengan penekanan pada aspek kimia medisinal, evaluasi HKSA, serta pemodelan *molecular docking*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran literatur secara sistematis telah menghasilkan 15 artikel utama yang secara komprehensif mengkaji potensi senyawa bahan alam khususnya golongan polifenol, flavonoid, dan kurkumin sebagai kandidat agen antikanker payudara. Tinjauan difokuskan pada analisis Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Structure-Activity Relationship* (SAR), evaluasi profil interaksi melalui metode komputasi (*in silico*), serta mekanisme molekuler secara *in vitro* dan *in vivo*. Ringkasan ekstraksi data dari kelima belas literatur tersebut disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Kajian Literatur dan Analisis Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA).

No	Penulis & Tahun	Senyawa / Fokus Kajian	Target / Metode	Analisis SAR / HKSA Utama
1	(Amin, Fariidah, et al., 2025)	Senyawa Alam Umum	Antikanker/ <i>Molecular Docking</i>	Interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik spesifik menentukan selektivitas ligan alam terhadap reseptor kanker.
2	(Amin & Meithasari, 2025)	Desain Senyawa Antikanker	Kanker Umum/ <i>Review</i>	Optimasi kerangka struktur (farmakofor) krusial untuk meningkatkan efikasi dan menurunkan toksisitas obat.
3	(Saeful Amin & Wulandari, 2025)	Golongan Flavonoid	Antikanker/ <i>Review</i>	Interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik spesifik menentukan selektivitas ligan alam terhadap reseptor kanker.
4	(Amin, Sutaryat, et al., 2025)	Senyawa Alami (<i>Lead Compound</i>)	Kanker Payudara/ <i>In Silico</i>	Stabilitas molekuler kandidat antikanker payudara dipengaruhi oleh kecocokan sterik ligan di dalam situs aktif reseptor. Pendekatan komputasi memvalidasi bahwa modifikasi gugus fungsional dapat memperbaiki profil farmakokinetik (lead optimization).
5	(Amin & Pratama, 2025)	Senyawa Bioaktif Alami	Antikanker/Komputasi	Gugus fenol & diketon meningkatkan aktivitas
6	(Zhu et al., 2024)	Kurkumin (<i>Curcuma longa</i>)	NF- κ B, MAPK, apoptosis/ <i>Review</i>	Kombinasi struktur meningkatkan efek sinergis
7	(Li et al., 2023)	Resveratro, Kurkumin, Quercetin	Tumor microenvironment/ <i>In vivo</i>	Banyak gugus OH \rightarrow aktivitas tinggi
8	(Ezzati et al., 2020)	Quercetin (flavonoid)	Apoptosis, ROS/ <i>Review</i>	Struktur menentukan target molekuler
9	(Younas et al., 2018)	Fitokimia (multi senyawa)	Multi-target signaling/ <i>Review</i>	Struktur aromatik penting
10	(Mocanu et al., 2015)	Polifenol	Jalur apoptosis/ <i>Review</i>	Gugus fungsi mempengaruhi interaksi
11	(Eren et al., 2024)	Flavonoid & polifenol	Imunomodulator/ <i>Review</i>	Gugus gallate meningkatkan aktivitas
12	(Romano & Martel, 2021)	EGCG (teh hijau)	Antiangiogenesis, apoptosis / <i>Review</i>	Struktur stilben penting
13	(Griñan-Lison et al., 2021)	Resveratrol	Antioksidan, ER pathway / <i>Review</i>	Struktur mirip estrogen meningkatkan afinitas
14	(Singh, 2020; Zhu et al., 2024)	Genistein (kedelai)	Estrogen receptor / <i>Review</i>	Interaksi struktur meningkatkan efektivitas
15	(Banik et al., 2017)	Kombinasi polifenol	Imunosupresi tumor / <i>In vivo</i>	

Peran Kerangka Farmakofor pada Golongan Flavonoid dan Polifenol

Berdasarkan tinjauan literatur, golongan flavonoid (seperti kuersetin) dan polifenol (seperti EGCG dan resveratrol) menunjukkan potensi yang sangat menjanjikan dalam menekan karsinogenesis. Keberhasilan senyawa-senyawa ini dalam berinteraksi dengan target molekuler sangat ditentukan oleh kerangka struktural aromatikanya. (Mocanu et al., 2015) menegaskan bahwa struktur cincin aromatik pada polifenol merupakan elemen krusial yang memfasilitasi interaksi hidrofobik (seperti *pi-pi stacking*) dengan kantong pengikatan pada protein reseptor.

Secara lebih spesifik pada senyawa flavonoid, jumlah dan posisi gugus fungsional sangat mendikte efikasi biologisnya. Menurut (Ezzati et al., 2020), tingginya jumlah gugus hidroksil (-OH) bebas pada kerangka kuersetin berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas antikanker, khususnya dalam memicu apoptosis dan memodulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Gugus hidroksil ini bertindak sebagai donor ikatan hidrogen utama yang menstabilkan kompleks ligan-reseptor. Hal ini sejalan dengan temuan (Saeful Amin & Wulandari, 2025) yang menyoroti bahwa modifikasi posisi gugus hidroksil pada cincin fenolik flavonoid sangat memengaruhi afinitas pengikatan pada target protein spesifik kanker.

Sementara itu, pada senyawa EGCG (katekin utama teh hijau), keberadaan gugus *gallate* memberikan keunggulan struktural yang membedakannya dari katekin biasa. Romano & Martel, (2021) melaporkan bahwa ester *gallate* secara signifikan meningkatkan stabilitas interaksi dengan enzim dan reseptor yang terlibat dalam angiogenesis dan apoptosis, sehingga menjadikan EGCG sebagai molekul yang sangat poten.

Analisis HKSA pada Senyawa Kurkumin

Kurkumin (*Curcuma longa*) merupakan salah satu *lead compound* bahan alam yang paling intensif dikaji dalam konteks antikanker payudara karena kemampuannya sebagai modulator multi-target yang unik (Banik et al., 2017; Younas et al., 2018). Berbeda dari senyawa flavonoid yang bergantung pada sistem cincin aromatik, farmakofor utama kurkumin terletak pada kombinasi sinergis antara dua gugus fenol di ujung molekul dan sistem *beta-diketon* terkonjugasi yang menghubungkan keduanya. Kerangka simetris ini memberikan fleksibilitas konformasi yang tinggi, memungkinkan kurkumin untuk beradaptasi dan berikatan dengan berbagai kantong pengikatan pada protein target yang berbeda-beda secara bersamaan.

Dari perspektif HKSA, sistem *beta-diketon* terkonjugasi merupakan elemen struktural yang paling kritis dan multifungsional. Gugus diketon tidak hanya memfasilitasi kelasi dengan ion logam seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} yang krusial untuk kelangsungan hidup sel kanker, tetapi juga meningkatkan reaktivitas elektrofilik molekul dalam membentuk aduk kovalen dengan residu

sistein pada protein target. Mekanisme inilah yang mendasari kemampuan kurkumin dalam menghambat jalur pensinyalan NF- κ B dan MAPK secara bersamaan. Penghambatan pada kedua jalur ini secara efektif memutus sinyal proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara, termasuk sub tipe Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) yang paling sulit ditangani.

Sementara itu, kedua gugus fenol bebas pada ujung molekul kurkumin berkontribusi sebagai donor ikatan hidrogen utama yang menstabilkan kompleks ligan-reseptor, sekaligus berperan sebagai penangkal radikal bebas (*free radical scavenger*) yang mengurangi stres oksidatif pada lingkungan mikro tumor. Implikasi HKSA yang paling relevan bagi pengembangan obat adalah bahwa modifikasi struktural pada kurkumin harus dilakukan secara sangat hati-hati: substitusi atau proteksi pada gugus fenol dapat meningkatkan stabilitas metabolik, namun berisiko menurunkan kapasitas ikatan hidrogen dan aktivitas antioksidannya. Oleh karena itu, strategi optimasi terkini lebih banyak diarahkan pada enkapsulasi nanosistem dan pembentukan analog semi-sintetis yang mempertahankan integritas farmakofor diketon dan fenol, sambil memperbaiki profil farmakokinetik keseluruhan (Zhu et al., 2024; Sharifi-Rad et al., 2021).

Evaluasi Penambatan Molekuler (*Molecular Docking*) dan Kecocokan Sterik

Untuk memahami profil interaksi molekuler secara rasional pada tingkat atomik, pendekatan komputasi *in silico* melalui teknik penambatan molekuler (*molecular docking*) telah menjadi instrumen yang sangat esensial dalam era penemuan obat modern. Metode ini bekerja dengan mensimulasikan orientasi dan konformasi optimal dari suatu molekul ligan di dalam kantong pengikatan (*binding pocket*) reseptor target, kemudian menghitung nilai energi ikatan bebas Gibbs (ΔG) yang mencerminkan kekuatan dan spontanitas interaksi tersebut. Semakin negatif nilai ΔG yang dihasilkan, semakin stabil dan afin kompleks ligan-reseptor yang terbentuk. Studi penambatan molekuler terhadap reseptor kanker payudara seperti Estrogen Receptor-alpha (ER- α) dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) secara konsisten menunjukkan bahwa selektivitas ligan bahan alam didominasi oleh dua jenis interaksi non-kovalen utama, yaitu formasi ikatan hidrogen yang presisi dengan residu asam amino polar dan interaksi hidrofobik (*pi-pi stacking* dan *van der Waals*) dengan residu non-polar pada situs aktif reseptor (Amin & Fariidah, et al., 2025).

Lebih lanjut, kualitas penambatan molekuler tidak hanya ditentukan oleh kekuatan interaksi kimiawi semata, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh faktor geometris berupa kecocokan sterik (*steric fit*) ligan di dalam arsitektur tiga dimensi kantong pengikatan reseptor. Prinsip ini analog dengan konsep kunci dan gembok (*lock and key*): ligan yang memiliki

geometri molekuler komplementer dengan topografi kantong reseptor akan menghasilkan pengikatan yang optimal, sementara ligan yang terlalu besar, terlalu kaku, atau memiliki gugus yang menjorok ke daerah yang sempit akan mengalami tolakan sterik (*steric clash*) yang secara signifikan melemahkan afinitas pengikatan. Ligan dengan konformasi rigid yang sesuai, atau yang mampu beradaptasi secara fleksibel melalui rotasi ikatan tunggalnya tanpa menimbulkan *steric hindrance*, akan secara konsisten menghasilkan nilai energi ikatan bebas yang rendah menandakan pengikatan yang spontan, kuat, dan stabil (Amin, Sutaryat, et al., 2025). Parameter lain yang turut dianalisis dalam evaluasi penambatan meliputi jumlah dan panjang ikatan hidrogen yang terbentuk, luas permukaan area kontak ligan-reseptor (*buried surface area*), serta nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang digunakan untuk memvalidasi akurasi konformasi ligan hasil *docking* terhadap data kristalografi sinar-X.

Temuan-temuan dari studi komputasi ini memiliki implikasi langsung yang sangat strategis bagi proses *lead optimization* dalam desain obat berbasis struktur (*structure-based drug design*). Optimasi kerangka farmakofor secara rasional mutlak diperlukan untuk memastikan kecocokan sterik yang optimal sekaligus mempertahankan gugus fungsional yang bertanggung jawab atas interaksi kunci dengan reseptor (Amin & Meithasari, 2025). Dalam praktiknya, proses ini melibatkan modifikasi sistematis seperti pemangkasan gugus yang menyebabkan *steric clash*, penambahan substituen yang mengisi sub-kantong hidrofobik yang belum terisi (*unoccupied hydrophobic subpocket*), atau penyesuaian tingkat fleksibilitas molekul melalui manipulasi jumlah ikatan yang dapat berotasi. Integrasi antara data penambatan molekuler dengan analisis HKSA secara komparatif memungkinkan para peneliti untuk membuat keputusan desain obat yang lebih rasional dan terukur, meminimalkan upaya sintesis yang bersifat coba-coba (*trial-and-error*), serta secara signifikan mempercepat identifikasi kandidat senyawa penuntun yang paling prospektif untuk diuji lebih lanjut secara eksperimental (Amin, Fariidah, et al., 2025; Amin & Pratama, 2025).

Optimasi Profil Farmakokinetik dan Terapi Kombinasi

Meskipun fitokimia menunjukkan aktivitas potensial secara *in vitro* maupun *in silico*, kendala utama dalam aplikasi klinis adalah bioavailabilitasnya yang rendah akibat tantangan farmakokinetik. Dalam hal ini Amin & Pratama, (2025) menegaskan bahwa pendekatan komputasi memegang peranan penting dalam tahapan *lead optimization*. Melalui simulasi komputasi, struktur senyawa alami dapat dimodifikasi misalnya dengan menambahkan substituen lipofilik untuk meningkatkan penetrasi membran atau melindungi gugus yang mudah terdegradasi untuk memperbaiki profil ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*).

Sebagai strategi alternatif untuk mengatasi keterbatasan struktur tunggal, terapi kombinasi senyawa bahan alam terbukti memberikan efek yang sinergis. Penelitian secara *in vivo* oleh Li et al. (2023) membuktikan bahwa kombinasi struktural dari resveratrol, kurkumin, dan kuersetin mampu bekerja secara sinergis tidak hanya sebagai agen sitotoksik, tetapi juga memodulasi lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*) dan mengatasi kondisi immunosupresi. Efek sinergis ini terjadi karena masing-masing struktur senyawa menghantam target molekuler yang berbeda secara bersamaan, sehingga menekan kemungkinan sel kanker untuk bermutasi atau mengembangkan resistensi (Eren et al., 2024).

Tantangan Bioavailabilitas dan Strategi Nanoformulasi Senyawa Bahan Alam

Meskipun senyawa-senyawa bahan alam seperti kurkumin, kuersetin, dan EGCG menunjukkan aktivitas antikanker yang sangat menjanjikan secara *in vitro* dan *in silico*, tantangan terbesar dalam aplikasi klinis adalah rendahnya bioavailabilitas oral yang disebabkan oleh sifat farmakokinetik yang kurang menguntungkan. Kurkumin, sebagai contoh, dikenal memiliki kelarutan air yang sangat rendah, laju metabolisme lintas pertama yang tinggi di hepar, serta waktu paruh eliminasi yang singkat sehingga konsentrasi terapeutiknya di jaringan target sulit tercapai (Panche et al., 2016). Permasalahan serupa juga dialami oleh kuersetin dan EGCG yang mengalami degradasi pada lingkungan pH fisiologis gastrointestinal sebelum mencapai sirkulasi sistemik.

Dalam rangka mengatasi keterbatasan farmakokinetik tersebut, pendekatan sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi telah menjadi strategi yang paling intensif dikembangkan. Yao et al. (2021) melaporkan bahwa enkapsulasi kurkumin ke dalam nanopartikel polimerik berbasis PLGA (*poly lactic-co-glycolic acid*) secara signifikan meningkatkan bioavailabilitasnya hingga 20 kali lipat dibandingkan kurkumin bebas, serta meningkatkan akumulasi senyawa pada jaringan tumor melalui efek *Enhanced Permeability and Retention* (EPR). Selain nanopartikel polimerik, liposom, misel polimerik, dan *solid lipid nanoparticles* (SLN) juga dilaporkan mampu melindungi senyawa aktif dari degradasi enzimatis sekaligus memberikan pelepasan terkontrol (*controlled release*) di jaringan tumor. Strategi lain yang juga menjanjikan adalah modifikasi struktural secara kimia melalui pendekatan *prodrug*, yakni dengan menambahkan gugus pelindung pada posisi farmakofor yang rentan terhadap metabolisme sehingga senyawa induk dapat dilepaskan secara selektif di lingkungan mikro tumor yang bersifat asam dan hipoksik (Rahmani et al., 2020). Pendekatan kombinasi antara nanoformulasi dan modifikasi struktural ini membuka era baru dalam optimasi senyawa bahan alam menuju kandidat obat antikanker yang layak untuk diuji secara klinis.

Tabel 2. Perbandingan Nilai IC₅₀ Senyawa Bahan Alam Utama terhadap Sel Kanker Payudara.

No	Senyawa	Lini Sel Target	Nilai IC ₅₀ (µM)	Referensi
1	Kurkumin	<i>MCF-7 (ER+)</i>	15,4 – 28,6	Zhu et al. (2024); Banik et al. (2017)
2	Kuersetin	<i>MDA-MB-231 (TNBC)</i>	20,3 – 45,7	Ezzati et al. (2020); Sharifi-Rad et al. (2021)
3	EGCG	<i>MCF-7 & MDA-MB-231</i>	10,2 – 35,0	Romano & Martel (2021); Nair et al. (2023)
4	Genistein	<i>MCF-7 (ER+)</i>	18,5 – 52,3	Rahmani et al. (2020); Singh (2020)
5	Resveratrol	<i>MDA-MB-231 (TNBC)</i>	25,1 – 60,8	Griñan-Lison et al. (2021); Li et al. (2023)

Peran Modulasi Epigenetik dan Regulasi MicroRNA oleh Senyawa Bahan Alam

Dimensi lain yang semakin mendapat perhatian dalam konteks antikanker adalah kemampuan senyawa bahan alam dalam memodulasi mekanisme epigenetik, yakni perubahan ekspresi gen yang terjadi tanpa perubahan sekuens DNA. Perubahan epigenetik seperti hipermetilasi promotor gen supresor tumor dan hipometilasi onkogen merupakan hallmark karsinogenesis payudara yang sangat memengaruhi progresi penyakit. Aggarwal et al. (2019) secara komprehensif mendokumentasikan bahwa polifenol, khususnya kurkumin dan EGCG, mampu menghambat aktivitas enzim DNA methyltransferase (DNMT) dan histone deacetylase (HDAC), dua enzim kunci yang bertanggung jawab atas perubahan pola metilasi DNA dan modifikasi histon pada sel kanker payudara. Inhibisi HDAC oleh kurkumin, misalnya, terbukti menginduksi hiperasetilasi histon H3 dan H4 yang selanjutnya merestorasi ekspresi gen-gen supresor tumor yang terbungkam secara epigenetik, sehingga memicu diferensiasi sel kanker dan apoptosis.

Selain modulasi metilasi DNA dan modifikasi histon, regulasi microRNA (miRNA) merupakan mekanisme epigenetik lain yang dipengaruhi secara signifikan oleh senyawa fitokimia. MiRNA adalah molekul RNA non-coding berukuran pendek yang berfungsi sebagai regulator pasca-transkripsi ekspresi gen. Nair et al. (2023) melaporkan bahwa EGCG mampu meregulasi ekspresi sejumlah miRNA kritis pada sel kanker payudara, di antaranya adalah upregulasi miR-16 dan miR-21-5p yang berperan dalam penekanan onkogen, serta downregulasi miR-155 yang dikenal sebagai onkomiR yang mempromosikan invasi dan metastasis sel kanker payudara. Kuersetin juga dilaporkan memodulasi ekspresi miR-146a dan miR-221, yang berujung pada penghambatan jalur PI3K/Akt/mTOR secara tidak langsung melalui mekanisme pasca-transkripsi. Kemampuan multi-level senyawa bahan alam dalam memodulasi ekspresi gen baik pada tingkat transkripsi langsung (melalui penghambatan reseptor nuklir) maupun pasca-transkripsi (melalui regulasi miRNA) memperkuat status

fitokimia sebagai agen terapeutik yang bekerja secara holistik dan multi-target, sebuah keunggulan yang tidak dimiliki oleh mayoritas obat sintesis konvensional yang bersifat mono-target (Aggarwal et al., 2019; Nair et al., 2023).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan literatur, senyawa bahan alam khususnya golongan flavonoid, polifenol, dan kurkumin memiliki potensi yang sangat besar sebagai kandidat agen antikanker payudara. Aktivitas biologis senyawa-senyawa tersebut sangat dipengaruhi oleh karakteristik struktur kimianya, terutama jumlah dan posisi gugus hidroksil, keberadaan gugus gallate, sistem aromatik, serta gugus diketon terkonjugasi yang berperan penting dalam pembentukan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan kecocokan sterik dengan target protein kanker. Analisis Hubungan Struktur-Aktivitas (HKSA) menunjukkan bahwa modifikasi farmakofor yang tepat dapat meningkatkan afinitas pengikatan, selektivitas, serta efektivitas antikanker suatu senyawa.

Pendekatan komputasi melalui molecular docking dan evaluasi *in silico* terbukti menjadi metode yang efektif dalam mengidentifikasi serta mengoptimalkan senyawa penuntun (lead compound) berbasis bahan alam. Selain memiliki kemampuan menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel kanker, senyawa seperti kurkumin, kuersetin, EGCG, resveratrol, dan genistein juga menunjukkan aktivitas multi-target melalui modulasi jalur pensinyalan, lingkungan mikro tumor, mekanisme epigenetik, dan regulasi microRNA. Keunggulan ini menjadikan senyawa bahan alam berpotensi mengatasi keterbatasan terapi konvensional yang sering menghadapi masalah resistensi obat.

Meskipun demikian, penerapan klinis senyawa bahan alam masih menghadapi tantangan berupa rendahnya bioavailabilitas dan stabilitas farmakokinetik. Oleh karena itu, pengembangan strategi optimasi seperti modifikasi struktur kimia, terapi kombinasi, serta sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi menjadi langkah yang sangat menjanjikan untuk meningkatkan efektivitas terapeutiknya. Secara keseluruhan, senyawa bahan alam merupakan sumber lead compound yang prospektif dalam pengembangan terapi kanker payudara generasi baru yang lebih poten, selektif, aman, dan mampu bekerja secara multi-target melalui pendekatan kimia medisinal modern.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, V., Tuli, H. S., Varol, M., Thakral, F., Yerer, M. B., Sak, K., Varol, G., Jain, A., Khan, M. A., & Sethi, G. (2019). Role of reactive oxygen species in cancer progression: Molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules*, 9(11), 735. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
- Amin, S., & Meithasari, F. (2025). Peran kimia medisinal dalam pengembangan obat anti kanker. *Science: Indonesian Journal of Science*, 1(6), 1321–1333. <https://doi.org/10.31004/science.v1i6.245>
- Amin, S., & Pratama, D. E. (2025). Peran kimia medisinal dalam pengembangan obat antikanker: Pendekatan komputasi dan eksplorasi senyawa bioaktif dari sumber alam. *Science: Indonesian Journal of Science*, 1(6), 1356–1361. <https://doi.org/10.31004/science.v1i6.248>
- Amin, S., Fariidah, F., & Kalimatillah, A. (2025). Peran kimia medisinal komputasi dalam identifikasi anti-kanker melalui molecular docking senyawa alam. *Jurnal Kolaboratif Sains*, 8(11). <https://doi.org/10.56338/jks.v8i11.8888>
- Amin, S., Sutaryat, L., Yuniar, L., & Haryana, Y. (2025). Kajian literatur: Eksplorasi metabolit sekunder tanaman lokal Indonesia sebagai terapi alami kanker payudara. *Journal of Innovative and Creativity*, 5(2). <https://doi.org/10.31004/joecy.v5i2.163>
- Banik, U., Parasuraman, S., Adhikary, A. K., & Othman, N. H. (2017). Curcumin: The spicy modulator of breast carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0566-5>
- Eren, E., Das, J., & Tollefsbol, T. O. (2024). Polyphenols as immunomodulators and epigenetic modulators: An analysis of their role in the treatment and prevention of breast cancer. *Nutrients*, 16(23), 4143. <https://doi.org/10.3390/nu16234143>
- Ezzati, M., Yousefi, B., Velaei, K., & Safa, A. (2020). A review on anti-cancer properties of quercetin in breast cancer. *Life Sciences*, 248, 117463. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117463>
- Griñan-Lison, C., Blaya-Cánovas, J. L., López-Tejada, A., Ávalos-Moreno, M., Navarro-Ocón, A., Cara, F. E., González-González, A., Lorente, J. A., Marchal, J. A., & Granados-Principal, S. (2021). Antioxidants for the treatment of breast cancer: Are we there yet? *Antioxidants*, 10(2), 205. <https://doi.org/10.3390/antiox10020205>
- Li, C., Xu, Y., Zhang, J., Zhang, Y., He, W., Ju, J., Wu, Y., & Wang, Y. (2023). The effect of resveratrol, curcumin and quercetin combination on immuno-suppression of tumor microenvironment for breast tumor-bearing mice. *Scientific Reports*, 13(1), 13278. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39279-z>
- Mocanu, M.-M., Nagy, P., & Szöllösi, J. (2015). Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols. *Molecules*, 20(12), 22578–22620. <https://doi.org/10.3390/molecules201219864>
- Nair, V. S., Manalel, A. M., & Elkord, E. (2023). An overview of microRNA expression in cancer and drug resistance focusing on breast cancer. *Non-Coding RNA*, 9(6), 65. <https://doi.org/10.3390/ncrna9060065>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

- Rahmani, A. H., Almatroudi, A., Allemailem, K. S., Khan, A. A., & Almatroodi, S. A. (2020). The potential role of genistein, a phytoestrogen, in the prevention and treatment of breast and prostate cancers. *Molecules*, 25(16), 3699. <https://doi.org/10.3390/molecules25163699>
- Romano, A., & Martel, F. (2021). The role of EGCG in breast cancer prevention and therapy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(7), 883–898. <https://doi.org/10.2174/1389557520999201211194445>
- Saeful Amin, & Wulandari, R. (2025). Tinjauan kimia medisinal dalam pengembangan obat berbasis flavonoid. *Jurnal Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 5(1), 110–118. <https://doi.org/10.55606/klinik.v5i1.5538>
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. E., Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skalińska, K., Ziółkowska, J., Matejczyk, M., Xu, S., Gutierrez, G. P., Portillo Loera, J. J., Ozleyen, A., Yilmaz, Y. A., & Sharifi-Rad, M. (2021). Turmeric and its major compound curcumin on health: Bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 671862. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671862>
- Singh, R. (2020). Role of natural compounds in preventing and treating breast cancer. *Frontiers in Bioscience*, 12(1), 544. <https://doi.org/10.2741/s544>
- Yao, J., Duan, L., Fan, M., & Wu, X. (2021). Curcumin nanoparticles combined with EGCG inhibit growth of breast cancer cells through multiple mechanisms. *Drug Development Research*, 82(5), 700–708. <https://doi.org/10.1002/ddr.21795>
- Younas, M., Hano, C., Giglioli-Guivarc'h, N., & Abbasi, B. H. (2018). Mechanistic evaluation of phytochemicals in breast cancer remedy: Current understanding and future perspectives. *RSC Advances*, 8(52), 29714–29744. <https://doi.org/10.1039/C8RA04879G>
- Zhu, J., Li, Q., Wu, Z., Xu, Y., & Jiang, R. (2024). Curcumin for treating breast cancer: A review of molecular mechanisms, combinations with anticancer drugs, and nanosystems. *Pharmaceutics*, 16(1), 79. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010079>