Jurnal Farmasi Indonesia: Volume 18 Nomor 1 (2026)
https://doi.org/10.35617/jfionline.v18i1.414

Molecular Docking Senyawa Bioaktif Tempuyung (*Sonchus arvensis*) Terhadap Reseptor ER-α Sebagai Inhibitor Kanker Payudara

Suci Asaumi[1], Fajriah Azra[1*], Arif Juliari Kusnanda[1]

Artikel Penelitian

Abstract: *Breast cancer is a disease characterized by uncontrolled cell growth and division in breast tissue, leading to lump formation. The enzyme ER-α (Estrogen Receptor Alpha) plays a significant role in breast cancer development. This study aims to investigate the potential of bioactive compounds from the tempuyung plant (Sonchus arvensis) to inhibit the ER-α enzyme (PDB ID: 3ERT) through in silico methods for breast cancer drug development. The bioactive compounds in tempuyung are potential ER-α inhibitors. Methods used include Lipinski's rule prediction, pharmacokinetics and toxicity analysis, and molecular docking simulations using MOE software. Among 25 screened bioactive compounds, luteolin showed binding to the active site of ER-α with a binding affinity of -6.34 kcal/mol and an RMSD of 0.77 Å, interacting with amino acids Glu 353, Gly 521, and Leu 346. These findings suggest luteolin as a promising candidate for breast cancer treatment.*

Keywords: *molecular docking, breast cancer, esterogen reseptor alpha*

Abstrak: Kanker payudara adalah penyakit dimana sel-sel dalam jaringan payudara berubah dan membelah tidak terkontrol, yang menghasilkan benjolan. Reseptor yang berperan dalam penyebab kanker payudara adalah ER-α (*Esterogen reseptor alpha).* Penelitian ini bertujuan menyelidiki potensi senyawa bioaktif tanaman tempuyung (*Sonchus arvenis*) dalam menghambat reseptor ER-α (PDB ID: 3ERT) secara *in-silico* untuk pengembangan obat baru penyakit kanker payudara. Senyawa bioaktif pada tanaman tempuyung berpotensi menjadi inhibitor ER-α sebagai obat kanker payudara. Metode yang digunakan berupa prediksi *lipinski's*, prediksi farmakokinetik dan toksisitas, dan simulasi *molecular docking* dengan perangkat lunak MOE. Berdasarkan analisa skrining dan simulasi *molecular docking* dari 25 senyawa bioaktif tanaman tempayug terdapat senyawa luteolin yang dapat berikatan dengan sisi aktif reseptor ER-α dengan afinitas pengikatan sebesar -6,34 Kcal.mol^{-1} dan RMSD 0,77 Å, pada asam amino Glu 353, Gly 521, dan Leu 346. Hasil ini menunjukkan senyawa luteolin dapat dijadikan kandidat obat kanker payudara.

Kata kunci: molecular docking, kanker payudara, *esterogen reseptor alpha*

[1] Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, State University of Padang, West Sumatra, Indonesia.

Korespondensi:

Fajriah Azra
bunda_syasfa@yahoo.com

Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

Pendahuluan

Kanker merupakan penyebab utama dari kematian diseluruh dunia, salah satunya adalah kanker payudara pada wanita (1). Pada tahun 2023 sekitar lebih dari 685.000 wanita meninggal dunia karena kanker payudara dengan 2,3 juta terdiagnosa kanker payudara (2). Sedangkan, di Indonesia pada tahun 2020 dari 396,914 kasus kanker di Indonesia, tercatat 65.858 (16,6%) penderita kanker payudara menempati peringkat pertama penyumbang kematian (3). Pada tahun 2050 diperkirakan jumlah kematian akibat kanker payudara akan mencapai 1,5 juta orang (4).

Kanker payudara adalah penyakit dimana sel-sel dalam jaringan payudara berubah dan membelah tidak terkontrol, yang menghasilkan benjolan. Sebagian besar kanker payudara dimulai dari kelenjer susu (lobulus) atau di saluran yang menghubungkan kelenjer susu ke *nipple* (5). Kanker payudara dapat berkembang dan terjadi karena faktor genetik dan epigenetik (6).

Kanker payudara memiliki mekanisme kompleks yang melibatkan jalur sinyal *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)/*Protein kinase B* (AKT)/M*ammalian target of rapamycin* (mTOR) berperan dalam poliferasi sel, kelangsungan hidup, invansi, migrasi, apoptosis, metabolisme glukosa, dan pebaikan DNA (7). Jalur PI3K/AKT/mTOR sangat di pengaruhi oleh reseptor hormon estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR) dan protein HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2) (8), dari ketiga reseptor tersebut diketahui ER menyumbangkan sebagian besar penyebab kanker payudara. ER ada dua bentuk utama yaitu ERα dan ERβ yang dikodekan oleh gen yang terpisah. Dalam perkembangan kanker payudara lebih dari 60% kasus kanker payudara didiagnosis oleh ERα yang paling kuat dalam perkembangan penyakit kanker payudara (1).

ERα disimpan dalam Protein Data Bank (PDB) dengan kode 3ERT. Reseptor ini merupakan target penting dalam terapi kanker payudara. Struktur kristal 3ERT memberikan informasi tentang bagaimana ligan, seperti *tamoxifen*, berinteraksi dengan reseptor ini untuk memodulasi aktivitas biologisnya (9).

Pengobatan kanker payudara untuk menghambat aktivitas reseptor ERα yang paling umum adalah *tamoxifen*, tetapi obat sintetik ini memiliki efek samping seperti dapat menyebabkan kanker endometrium, pembekuan darah di paru-paru dan kaki, stroke, serta katarak (9). Berdasarkan hal ini perlu dilakukan penemuan obat dari sumber bahan alami yang mempunyai aktivitas penghambatan reseptor 3ERT dan aman untuk dikonsumsi tanpa memiliki efek samping yang berbahaya dari senyawa aktif dari tumbuhan.

Senyawa aktif dapat diperoleh dari tumbuhan salah satu tumbuhannya adalah tempuyung (*Sonchus arvensis*) (10). *S. arvensis* memiliki senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan, antiplasmodial, sitotoksik (11), antikanker, antidiabetes (12), anti-inflamasi, dan antihipertensi serta peradangan payudara (10). *S. arvensis* memiliki senyawa metabolit sekunder dengan aktivitas obat yang baik seperti flavonoid, saponin, dan polifenol (13). Sebelumnya belum pernah dilakukan penelitian baik secara in silico, in vitro, maupun in vivo mengenai aktivitas penghambatan reseptor 3ERT dari ekstrak senyawa *S. arvensis.*

Berdasarkan data diatas peneliti berminat melakukan penentuan aktivitas anti kanker payudara dari senyawa aktif *S. arvensis* dalam menghambat reseptor 3ERT secara *in-silico* melalui pendekatan simulasi *molecular docking* dengan melihat interaksi antara reseptor dengan senyawa aktif *S. arvensis* dalam menemukan obat dari bahan alam sebagai anti kanker payudara.

Bahan dan Metode

Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan berupa ligan dan resptor. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25 senyawa bioaktif tanaman tempuyung (*Sonchus arvenis*) (10).

Struktur protein yang digunakan adalah reseptor estrogen alfa (ERα) (14) yang memiliki ligan alami 4-hidroksitamoksifen (OHT), reseptor disimpan dalam format *.pdb. dari Protein Data Bank https://www.rcsb.org (PDBID : 3ERT) (15).

Metode

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras LAPTOP-3UCC71NH *processor* AMD RAM 4,00 GB *windows* 11. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan adalah MOE 2022.1 untuk menjalankan simulasi *docking.*

Preparasi Ligan

Terdapat 25 senyawa bioaktif dalam ekstrak *S. arvensis* yang diperoleh dari kajian literatur sebagai ligan, disimpan dalam format *.sdf. dari database https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ dan senyawa pembanding yaitu tamoxifen yang telah teruji dapat menghambat reseptor 3 ERT (14) .

Hasil dan Diskusi

Prediksi Lipinski's Rule of Five

Lipinski's Rule of Five adalah uji yang dilaukan untuk menentukan sifat fisikokimia suatu ligan ketika melintasi membran sel dalam tubuh (18), ada lima parameter yang harus dipenuhi suatu ligan umtuk dijadikan kandidat obat yaitu suatu senyawa memiliki ikatan hidrogen akseptor <10, ikatan hidrogen donor <5, nilai log P <5, *refractory molar* 40-130, dan memiliki berat molekul <500 g/mol (19).

Parameter ikatan hidrogen akseptor harus <10 dan ikatan hidrogen donor <5 karena senyawa yang mempunyai ikatan lebih banyak diperkirakan mempunyai permeabilitas dan distribusi yang tinggi, sehingga membutuhkan energi yang tinggi untuk penyerapan. Log P adalah logaritma dari koefisien partisi air-oktanol keseimbangan lipofilisitas dan hidrofilisitas suatu senyawa, semakin tinggi nilai Log P maka akan semakin hidrofobik molekul tersebut sehingga molekul memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan tertahan lama pada lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas didalan tubuh. Nilai *refractory molar* merupakan nilai polarisabilitas dari molekul yang bergantung pada suhu, indeks bias, dan tekanan. Nilai *refractory molar* <40 berarti molekul kurang terpolarisasi dan kecil, sehingga interaksi dengan reseptor target kurang efisien dan jika nilai *refractory molar* >130 berarti molekul terlalu terpolarisasi dan besar, sehingga dapat menyebabkan masalah dalam permeabilitas membran dan distribusi. Senyawa memiliki berat molekul <500 g/mol berarti molekul dengan berat lebih besar dari 500 g/mol cenderung sulit melewati membran sel (20). Data prediksi *lipinski's* dari 25 senyawa bioaktif tanaman tempuyung dan tamoxifen sebagai kontrol positif dapat dilihat pada **Tabel 1.**

Berdasarkan data aturan lipinski's dari **Tabel 1.** dari 25 senyawa bioaktif tempuyung senyawa yang memenuhi kelima aturan *lippinski's* adalah *vanillin, vanillic acid hexoside, syringic aldehyde, rhamnetin, protocatechuic acid, phytol, luteolin, hesperetin, ethyl caffeate, esculetin (dihydroxycoumarin), coumaric acid, citric acid, chrysin, caftaric acid, caffeic acid, dan 4-caffeoylquinic acid* dan senyawa pembanding *tamoxifen* juga memenuhi aturan *lipinski's.* Senyawa-senyawa ini selanjutnya dilakukan analisis prediksi farmakokinetik dan toksisitas.

Prediksi ADMET

Pada proses penemuan obat baru juga dilakukan prediksi farmakokinetik dan toksisitas dalam menentukan efektivitas dan keberhasilan terapeutiknya. Proses ini dimulai dari Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas atau disingkat ADMET. Prediksi ADMET ini dilakukan menggunakan website PreADMET diakses melalui http://preadmet.bmdrc.org/. Parameter yang digunakan yaitu nilai Caco-2, HIA (*Human Intestinal Absorption*), PBB (*Plasma Protein Binding*), BBB (*Blood Brain Barrier*), *Ames test, Carsino Rats,* dan *Carsino Mouse*.

Caco-2 menentukan suatu senyawa melintasi lapisan tunggal sel Caco-2 yang terpolarisasi atau nilai permeabilitas senyawa yang baik >70. HIA proses penyerapan obat pada usus kee dalam aliran darah tubuh manusia dengan nilai penyerapa yang baik 70%-100%. PBB mengacu pada sejauh mana obat menempel pada protein darah di dalam plasma darah dengan analisis nilai pengikatan yang baik adalah >90% (21). BBB memprediksi apakah senyawa melewati sawar darah-otak dengan analisi nilai 2-0,1. *Amest test* digunakan untuk menilai potensi efek karsinogenik bahan kimia (22). *Carcino Mouse* dan *Carsino Rats* dilakukan untuk mengetahui apakah suatu senyawa kimia menimbulkan sifat toksik terhadap suatu organisme (23). Analisis data ADMET dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 1. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule of Five* Tanaman Tempuyung

Senyawa Uji	Prediksi Farmakokimia				
	MW	HBD	HBA	Log P	RM
	<500 g/mol	<5	<10	<5	40-130
Tamoxifen	**371**	**0**	**1**	**5**	**115**
Vanillin	**152**	**1**	**3**	**1**	**35**
Vanillic Acid Hexoside	**330**	**5**	**9**	**1.**	**72**
Taraxasterol	426	1	1	7	152
Syringic Aldehyde	**182**	**1**	**4**	**1**	**41**
Rhamnetin	**316**	**4**	**7**	**1**	**69**
Protocatechuic Acid	**154**	**3**	**4**	**0**	**31**
Phytol	**296**	**1**	**1**	**5**	**109**
P-Coumaroylcaffeoyltartaric Acid	458	8	11	1	99
Luteolin-7-O-Glucuronide	462	7	12	1	97
Apigenin Glucoronide	446	5	11	1	93
Luteolin-7-Glucoside	448	7	11	1	98
Kaempferol-3-O-Rutinoside	594	9	15	1	130
Luteolin	**286**	**4**	**6**	**0**	**63**
Hesperetin	**302**	**3**	**6**	**1**	**70**
Ethyl Caffeate	**208**	**2**	**4**	**1**	**51**
Esculetin (Dihydroxycoumarin)	**178**	**2**	**4**	**0**	**37**
Dihydrophilonotisflavone	572	8	12	1	127
Dicaffeoylshikimic Acid	498	5	11	1	113
Coumaric Acid	**164**	**2**	**3**	**0**	**39**
Citric Acid	**192**	**3**	**7**	**0**	**33**
Chrysin	**254**	**2**	**4**	**1**	**59**
Chicoric Acid	474	6	12	1	99
Caftaric Acid	**312**	**5**	**9**	**0**	**62**
Caffeic Acid	**180**	**3**	**4**	**0**	**40**
4-Caffeoylquinic Acid	**354**	**6**	**9**	**1**	**78**

MW : *Molecular weight*
HBD : *Hydrogen Bond Donors*
HBA : *Hydrogen Bond Acceptor*
Log P : Logaritma Koefisien Partisi
RM : *Refactory Molecular*

Tabel 2. Hasil prediksi ADMET Tanaman Tempuyung

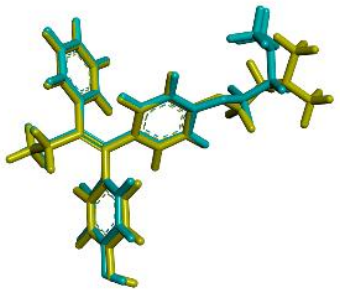
Farmakokinetik		Toksisitas					
Senyawa Uji	PPB	BBB	Caco-2	HIA	AT	CM	CR
Tamoxifen	**94**	**14,16**	**49,54**	**100**	**Nm**	**+**	**-**
Vanillin	63	0,56	19,59	93	M	-	+
Vanillic Acid Hexoside	34	0,04	6,78	27,44	M	-	-
Syringic Aldehyde	82	0,63	18,86	92,23	M	-	+
Rhamnetin	85	0,08	4,94	78,34	M	-	+
Protocatechuic Acid	27	0,44	18,30	74,74	M	-	+
Phytol	**100**	**19,0**	**37,62**	**100**	**Nm**	**+**	**-**
Luteolin	**99**	**0,37**	**4,54**	**79,43**	**M**	**+**	**+**
Hesperetin	**96**	**0,22**	**7,00**	**87,19**	**M**	**-**	**+**
Ethyl Caffeate	61	0,19	21,29	89,45	M	-	-
Esculetin (Dihydroxycoumarin)	11	0,57	18,58	88,20	M	-	+
Coumaric Acid	63	0,69	21,11	92,09	M	+	-
Citric Acid	4	0,06	8,67	11,83	M	-	+
Chrysin	**95**	**0,93**	**2,47**	**92,64**	**M**	**-**	**-**
Caftaric Acid	53	0,03	14,34	18,28	M	+	+
Caffeic Acid	40	0,50	21,11	82,30	M	-	+
4-Caffeoylquinic Acid	43	0,03	19,61	20,43	M	+	+

BBB : *Blood Brain Barrier*
HIA : *Human Intestinal Absorption*
PPB : *Plasma protein binding*
AT : *Amest Test*
CM : *Carsino Mouse*
CR : *Carsino Rat*

Berdasarkan data parameter ADMET pada **Table 2**, senyawa terpilih yang memenuhi nilai semua parameter adalah phytol, luteolin, dan chrysin dan tamoxifen (senyawa pembanding. Selanjutnya, senyawa ini dilakukan analisis molecular docking dengan protein 3ERT. Meskipun banyak senyawa aktif yang tidak memenuhi aturan tersebut, namun tetap efektif secara farmakologis (24)

Validasi Docking

Validasi docking dilakukan dengan redocking atau penambatan ulang *native ligand* pada protein target menggunakan perangkat lunak MOE. Parameter validasi docking adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), metode *docking* dinyatakan valid jika nilai RMSD ≤ 2 Å (25). Pada validasi protein 3ERT, diperoleh nilai RMSD sebesar 1,8 Å yang berada dibawah 2 Å. Gambar *overlapping native ligand* sebelum dan sesdudah redocking dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. *Overlapping* antara *native ligand* (kuning) dan ligan *re-docking* (biru)

Gambar 1 menunjukkan bahwa posisi *native ligand* pada reseptor 3 ERT dan hasil redocking memiliki konformasi yang sangat mirip saat *overlapping.* Oleh karena itu, metode *docking* yang digunakan telah tervalidasi dan dapat diterapkan untuk senyawa bioaktif tanaman tempuyung dan tamoxifen sebagai pembanding. Hasil data validasi docking dapat dilihat pada **Tabel 3.**

Analisis Hasil Docking

Proses molecular docking dilakukan dengan senyawa-senyawa bioaktif tanaman tempuyung yang sudah memenuhi parameter *lipinski's rule of five* dan ADMET yaitu phytol, luteolin, hesperetin, dan chrysin. Molecular docking dilakukan dengan reseptor 3ERT yang sudah dilakukan validasi *docking* atau *re-docking*. Hasil *docking* ditampilkan dalam bentuk nilai *Docking Score* (DS) dalam satuan Kcal.mol-1. Nilai ini merepresentasikan *binding affinity*, yaitu kemampuan ligan uji untuk berinteraksi dengan reseptor. Semakin negatif nilai DS, semakin kuat interaksi atau ikatan yang terbentuk, nilai RMSD ≤ 2 Å, interaksi asam amino, jarak ikatan dan jenis ikatan. Data hasil docking dapat dilihat pada **Tabel 4.**

Berdasarkan hasil *docking* yang ditunjukkan dalam **Tabel 4**, terdapat satu senyawa yang memberikan hasil simulasi inhibisi reseptor 3ERT yaitu *luteolin* dengan nilai RMSD dengan nilai 0,77 Å dan nilai DS sebesar -6,34 Kcal.mol-1.

Ikatan yang terbentuk antara reseptor dengan senyawa ligan dapat dilihat dengan melakukan visualisasi. *Molecular docking* menghasilkan interaksi antara senyawa ligan dengan sisi aktif reseptor. Ikatan dianalisis lebih berfokus pada ikatan hidrogen terhadap residu asam amino, karena ikatan hidrogen dapat menentukan sifat suatu ligan. Visualisasi ditampilkan dalam bentuk 2D dan 3D. Visualisasi 3D memperlihatkan struktur reseptor dan ligan, sedangkan visualisai 2D memperlihatkan jenis beserta jarak ikatan antara reseptor dan ligan dengan residu asam amino dapat dilihat pada **Gambar 2.**

Tabel 3. Hasil validasi docking *native ligand* dengan reseptor 3ERT

Senyawa Uji	Ds (Kcal.Mol-1)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Jarak (Å)	Jenis Ikatan
Sebelum redocking	-	-	Glu 353	2,42	Ikatan hidrogen
			Arg 394	3,03	Ikatan hidrogen
			Ile 424	4,03	Ikatan hidrogen
			Asp 351	3,82	Ikatan hidrogen
Re-docking	-11.16	1.81	Glu 353	2,76	Ikatan hidrogen
			Ile 424	4,06	Ikatan hidrogen

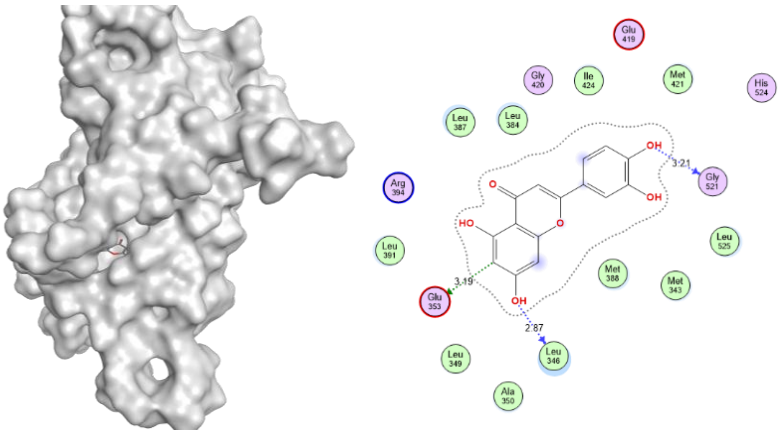
DS : *Docking Score*
RMSD : *Root Mean Square Deviation*

https://doi.org/10.35617/jfionline.v18i1.414

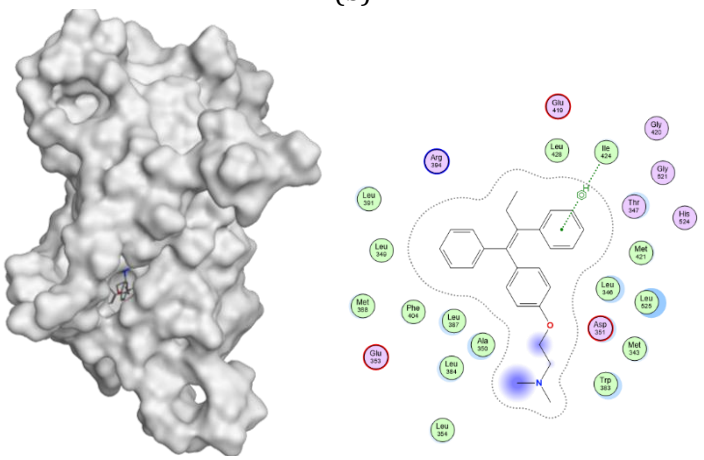
Tabel 4. Hasil docking senyawa uji dengan reseptor 3 ERT

Senyawa Uji	DS (kcal.mol-1)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Jarak (Å)	Jenis Ikatan
Phytol	-7,91	1,89			Interaksi Hidrofobik
	-6,34	**0,77**	**Glu 353**	**3,19**	**Ikatan hidrogen**
Luteolin			**Gly 521**	**3,21**	**Ikatan hidrogen**
			Leu 346	**2,87**	**Ikatan hidrogen**
Hesperetin	-6,55	2,11	Glu 353	2,88	Ikatan hidrogen
Chrysin	-6,47	0,87	Ile 421	3,92	Ikatan hidrogen
			Leu 346	3,02	Ikatan hidrogen
Tamoxifen	-8,71	1,50	Ile 424	4,05	Ikatan hidrogen
4-Hydroxytamoxifen	-11,16	1,81	Glu 353	2,77	Ikatan hidrogen
(*Native ligand*)			Ile 424	4,05	Ikatan hidrogen

(a)



(b)



Gambar 2. Visualisai 3D dan 2D (a) luteolin dan (b) tamoxifen

Gambar 2 memperlihatkan interaksi ligan dengan residu asam amino dari reseptor 3ERT, dimana menunjukkan visualisasi luteolin memiliki tiga ikatan hidrogen yang berinteraksi dengan Glu 353 dengan jarak ikatan 3,19 Å, Gly 521 dengan jarak ikatan 3,21 Å dan Leu 346 dengan jarak ikatan 2,87 Å. Interaksi *luteolin* lebih banyak jika dibandingkan dengan senyawa pembanding *tamoxifen* yang hanya berinteraksi ikayan hidrogen dengan satu asam amino Ile 424 dengan jarak ikatan 4,02 Å. Berdasarkan sisi aktif native ligan reseptor 3ERT, dimana sisi aktifnya berada di asam amino Glu 353 dan Ile 424.

Kesimpulan

Penelitian *in-silico* secara *molecular docking* dari senyawa bioaktif tanaman tempuyung (*Sonchus arvenis*) terhadap reseptor ER-α dengan kode PDB ID : 3ERT dapat menghambat kerja reseptor dengan mengambat sisi aktif pada pengikatan substrat-reseptor. Terdapat satu senyawa yang paling berpotensi dikembangkan jadi obat dari 25 senyawa bioaktif tanaman tempuyung yaitu luteolin. Lutolin mempunyai afinitas pengikatan sebesar -6,34 Kcal.mol-1 dan RMSD 0,77 Å, dengan situs pengikatan asam amino Glu 353, Gly 521, dan Leu 346.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan artikel ini.

Konflik Kepentingan

Tidak konfik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

Referensi

1. Joseph J, Soundar K, Vidhyavathi R, Nachiappan M, Prabhu D, Alfarraj S, et al. Saudi Journal of Biological Sciences In-silico protein-ligand docking studies against the estrogen protein of breast cancer using pharmacophore based virtual screening approaches. 2021;28:400–7.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;71(3):209–49.
3. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer : Global statistics for 2020 and 2040. The Breast [Internet]. 2022;66(June):15–23. Available from: https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010
4. Xu Y, Gong M, Wang Y, Yang Y, Liu S, Zeng Q. Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. 2023;1–10.
5. Society AC. 2022-2024-breast-cancer-fact-figures-acs.pdf. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2022.
6. Bai R, Chen N, Li L, Du N, Bai L, Lv Z, et al. Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy. 2020;10(August):1–12.
7. Miricescu D, Totan A, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K / AKT / mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer : From Molecular Landscape to Clinical Aspects. 2021;
8. Sharma V, Sharma AK, Punj V, Priya P. Seminars in Cancer Biology Recent nanotechnological interventions targeting PI3K / Akt / mTOR pathway : A focus on breast cancer. 2019;(March).
9. Shah V, Bhaliya J, Patel GM. In silico docking and ADME study of deketene curcumin derivatives (DKC) as an aromatase inhibitor or antagonist to the estrogen - alpha positive receptor (Erα +): potent application of breast cancer. Structural Chemistry [Internet]. 2022;2:571–600. Available from: https://doi.org/10.1007/s11224-021-01871-2
10. Suwartiny NL, Rafi M, Rohaeti E. Traditional Use , Phytochemical Composition , and Biological Activities of Sonchus arvensis. 2022;33(4):540–53.
11. Wahyuni DK, Wacharasindhu S, Bankeeree W, Puji S, Wahyuningsih A. In vitro and in vivo antiplasmodial activities of leaf extracts from Sonchus arvensis L . BMC Complementary Medicine and Therapies [Internet]. 2023;7:1–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s12906-023-03871-7
12. Ghaderi F, Abdollahi B. Heliyon Investigation of the association between gene expression levels and phenolic compound content in the leaves of Sonchus arvensis plants under salinity stress. Heliyon. 2024;10(22):e40408. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40408
13. Wahyuni DK, Bankeeree W, Punnapayak H, Purnobasuki H. Molecular simulation of compounds from n-hexane fraction of Sonchus arvensis L . leaves as SARS-CoV-2 antiviral through inhibitor activity targeting

strategic viral protein Molecular simulation of compounds from n -hexane fraction of Sonchus arvensis L . leaves as SARS-CoV-2 antiviral through inhibitor activity targeting strategic viral protein. 2022;(November).

14. Rej RK, Eugene J, Ii T, Acharyya RK, Rae JM, Wang S. Targeting the Estrogen Receptor for the Treatment of Breast Cancer: Recent Advances and Challenges. 2023;
15. Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. 2021;65(6):867–75.
16. Mande S, Repudi L, Goswami S, Nallasivan PK. Exploring compound suitability and employing DFT calculations , molecular docking , and dynamics simulation to investigate potent compounds from podophyllum medicinal plants for breast cancer therapy. Bulletin of the National Research Centre [Internet]. 2024; Available from: https://doi.org/10.1186/s42269-024-01261-8
17. El S, Alaqarbeh M, El A, Bouachrine M, Chtita S, Khalil F. Design , 3D-QSAR , molecular docking , ADMET , molecular dynamics and MM-PBSA simulations for new anti-breast cancer agents. 2024;8(January).
18. Istiqomah N, Fatikasari S. Kajian in Silico Daun Sungkai (Peronema canescens) dalam Menghambat Enzim lanosterol 14 - α demethylase Jamur Candida albicans. 2023;3(1):131–42.
19. Azad I, Khan T, Ahmad N, Khan AR. Updates on Drug Designing Approach Through Computational Strategies : a Review Updates on drug designing approach through computational strategies : a review. 2023;
20. Ã CAL. Lead profiling Lead- and drug-like compounds : the rule-of-five revolution. 2004;337–41.
21. Mardianingrum R, Roesman K, Susanti S, Nuraisah A, Farmasi P, Bakti S, et al. Studi In Silico Senyawa 1 , 4 -Naphthalenedione- 2 -Ethyl- 3 -Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara Preparasi Ligan dan Protein. 2021;17(1):83–95.
22. Hakiki A. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2-α. 2024;5(2).
23. Komalasari E, Mardianingrum R. Uji In Silico Turunan Kuersetin Sebagai Penurun Kolesterol Ldl Dari Kulit Jeruk Manis. 2024;13(1).
24. Jr RR. Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. Pharmacological Research.2023;191(April):106774. Available from:
25. Muttaqin FZ, Pratama MF, Kurniawan F, Tinggi S, Bandunng F, Farmasi S. Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities. 2019;2(2):112–21.