

**REVIEW ARTICLE: POTENSI SENYAWA LUTEOLIN DALAM MENGATASI  
PENYAKIT KANKER PAYUDARA (*Carcinoma mammae*) MELALUI  
PENDEKATAN *IN SILICO* DENGAN STUDI *MOLECULAR DOCKING***

**REVIEW ARTICLE: POTENTIAL OF LUTEOLIN IN TREATING BREAST  
CANCER (*Carcinoma mammae*) THROUGH *IN SILICO* APPROACH WITH  
*MOLECULAR DOCKING STUDY***

**Fadhiilah Nur Fariidah<sup>1</sup>, Irma Amalia<sup>1\*</sup>, Yulia Oktapiana<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya,  
Indonesia

\*Corresponding author email: [Irmaamalia187@gmail.com](mailto:Irmaamalia187@gmail.com)

**Abstrak**

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan prevalensi tinggi di dunia, termasuk di Indonesia. Pengobatan konvensional seperti kemoterapi masih menimbulkan banyak efek samping, sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih efektif dan minim toksisitas. Luteolin, senyawa flavonoid yang ditemukan dalam berbagai tanaman, telah menunjukkan potensi sebagai agen antikanker melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan angiogenesis, dan modulasi jalur pensinyalan sel kanker. Tujuan dari kajian ini adalah untuk mengevaluasi potensi luteolin sebagai agen antikanker payudara melalui pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking*. Kajian ini menggunakan metode studi literatur sistematis dari enam artikel ilmiah yang dipublikasikan antara tahun 2021-2024, menggunakan database seperti PubMed, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Hasil kajian menunjukkan bahwa luteolin memiliki afinitas ikatan yang tinggi terhadap berbagai target molekuler penting dalam kanker payudara seperti aromatase (3EQM), ER- $\alpha$ , SGK1, dan PLK1. Luteolin juga menunjukkan aktivitas biologis yang mencakup induksi apoptosis, penghambatan proliferasi dan metastasis sel kanker, serta peningkatan efektivitas saat diformulasikan dengan nanopartikel ZnO. Namun, analisis toksisitas *in silico* mengindikasikan adanya potensi karsinogenik genotoksik, meskipun tidak menunjukkan sifat toksik secara nongenotoksik. Luteolin memiliki potensi sebagai antikanker payudara multitarget dengan mekanisme kerja yang kompleks dan luas. Dengan demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya.

**Kata kunci:** Kanker payudara, luteolin, *molecular docking*.

**Abstract**

*Breast cancer is one type of cancer with a high prevalence in the world, including in Indonesia. Conventional treatments such as chemotherapy still cause many side effects,*

*so alternative therapies that are more effective and minimize toxicity are needed. Luteolin, a flavonoid compound found in various plants, has shown potential as an anticancer agent through the mechanisms of apoptosis induction, angiogenesis inhibition, and modulation of cancer cell signaling pathways. The purpose of this study is to evaluate the potential of luteolin as a breast anticancer agent through an in silico approach with molecular docking method. This study uses a systematic literature study method from six scientific articles published between 2021-2024, using databases such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The results showed that luteolin has high binding affinity to various important molecular targets in breast cancer such as aromatase (3EQM), ER- $\alpha$ , SGK1, and PLK1. Luteolin also exhibits biological activities that include induction of apoptosis, inhibition of cancer cell proliferation and metastasis, and enhanced effectiveness when formulated with ZnO nanoparticles. However, in silico toxicity analysis indicated genotoxic carcinogenic potential, although it did not show nongenotoxic properties. Luteolin has potential as a multitarget breast anticancer with a complex and broad mechanism of action. Thus, further in vitro and in vivo studies are needed to ensure its safety and clinical effectiveness.*

**Keywords:** *Breast cancer, luteolin, molecular docking.*

## PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyakit paling mematikan di dunia, yang menyebabkan angka kematian global yang tinggi. Penyakit ini terjadi ketika sel-sel dalam tubuh tumbuh secara tidak normal dan tidak terkendali, serta dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya (Lakhera *et al.* 2022). Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) merupakan suatu keganasan yang berasal dari jaringan payudara baik dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara terjadi akibat sel-sel yang kehilangan mekanisme dan kontrol normalnya, sehingga tumbuh dengan cepat, tidak normal, dan tidak terkontrol (Nurhayati *et al.* 2019). Sebanyak 70% kasus kanker payudara terdeteksi pada tahap yang lebih lanjut. Jika deteksi dilakukan sejak tahap awal, kemungkinan angka kematian dapat berkurang (IARC 2024).

Saat ini, prevalensi kanker di dunia mencapai 20 juta kasus dengan jumlah kematian sebesar 9,7 juta kasus (Kemenkes 2024). Pusat Observasi Kanker Global atau Globocan mencatat terdapat 408.661 kasus baru dan 242.988 kematian yang disebabkan oleh kanker pada tahun 2022 (Kemenkes 2024). Sementara itu, prevalensi kanker payudara di Indonesia dalam lima tahun terakhir mencapai 209.748 kasus, dengan tingkat kematian sebesar 14,4% (IARC 2024).

Saat ini terdapat empat jenis pengobatan utama untuk kanker yaitu pembedahan, radioterapi, terapi hormon dan kemoterapi. Beberapa efek samping yang dapat muncul selama kemoterapi meliputi kerontokan rambut hingga kebotakan, gangguan pada sumsum tulang yang menyebabkan penurunan kadar hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih (Khairani *et al.* 2019).

Tanaman herbal dianggap sebagai sumber potensial untuk pengembangan obat baru yang lebih efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit (Noer and Khairullah 2023). Luteolin yang termasuk dalam golongan flavonoid dan ditemukan dalam berbagai buah serta sayuran, telah terbukti sebagai antikanker dengan cara menginduksi apoptosis, menghentikan siklus sel, serta menghambat metastasis dan angiogenesis pada berbagai jenis sel kanker, termasuk kanker payudara, usus besar, pankreas, dan paru-paru. Luteolin memiliki potensi untuk menjadi obat pelengkap yang signifikan dalam pencegahan dan pengobatan berbagai jenis kanker (Saleh 2024).

Pendekatan *in silico* atau simulasi molekuler yang menggunakan perangkat bioinformatika dapat diterapkan untuk mempercepat dan menyederhanakan proses penelitian dalam menentukan kandidat obat potensial (Noer and Khairullah 2023).

Meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan potensi luteolin sebagai kandidat antikanker payudara melalui pendekatan molecular docking, hasil penelitian tersebut masih membahas target molekuler yang beragam secara terpisah, sehingga informasi mengenai pola interaksi luteolin dengan berbagai target molekuler, kekuatan afinitas pengikatan, mekanisme antikanker, serta aspek keamanannya belum terintegrasi secara menyeluruh. Oleh karena itu, diperlukan kajian yang merangkum dan menganalisis temuan-temuan tersebut untuk memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai potensi luteolin

sebagai kandidat terapi kanker payudara. Kebaruan kajian ini terletak pada integrasi hasil penelitian molecular docking luteolin terhadap berbagai target molekuler kanker payudara dengan pembahasan mekanisme antikanker dan aspek toksisitasnya, sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh mengenai potensi dan keterbatasan luteolin sebagai kandidat antikanker payudara.

*Molecular docking* adalah simulasi komputasi yang digunakan untuk menghitung energi afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor, serta memastikan posisi optimalnya. Metode ini digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat atau ligan dan reseptor atau protein dengan cara memasang molekul kecil (ligan) pada sisi aktif reseptor, yang hingga saat ini banyak diterapkan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik. *Molecular docking* bertujuan untuk meniru peristiwa interaksi antara molekul ligan dan protein targetnya (Barokah *et al.* 2024).

Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat diperoleh pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme kerja luteolin dalam melawan kanker payudara melalui *molecular docking*. Kajian ini bertujuan untuk menyusun *review* artikel yang merangkum temuan-temuan terbaru terkait interaksi luteolin dengan target molekuler spesifik, memberikan wawasan mendalam mengenai potensinya sebagai agen terapeutik, serta menjadi dasar bagi pengembangan terapi berbasis senyawa alami di masa depan.

## METODE PENELITIAN

Proses penyusunan *review* artikel ini menggunakan berbagai database dengan melakukan penelusuran secara *online* pada *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed*, yang telah dilakukan pada tanggal 14 – 21 Maret 2024. Pencarian dibatasi dengan dokumen yang dipublikasikan pada tahun 2021 sampai dengan tahun 2024

yang tersedia dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel “Luteolin”, “*Molecular Docking*”, “*In-Silico*” dan “Antikanker Payudara”. Artikel yang telah diperoleh akan diseleksi untuk digunakan dalam *review* artikel dengan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Kriteria inklusi dan eksklusi

| Inklusi                                                                                                                                                                                                          | Eksklusi                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1. Artikel yang dipublikasikan pada tahun 2021-2024                                                                                                                                                              | 1. Artikel yang tidak dipublikasikan dalam jurnal ilmiah |
| 2. Artikel yang berfokus pada penelitian tentang potensi luteolin dalam mengatasi penyakit kanker payudara ( <i>carcinoma mammae</i> ) melalui pendekatan <i>in silico</i> dengan studi <i>molecular docking</i> | 2. Bukan hasil <i>review</i> artikel                     |
| 3. Memiliki abstrak dan <i>fulltext</i>                                                                                                                                                                          | 3. Artikel yang hanya berisi abstrak                     |

Terdapat 14 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dari semua artikel yang telah diidentifikasi, dengan 6 artikel yang akan di *review*. Artikel tersebut membahas tentang potensi luteolin dalam mengatasi penyakit

kanker payudara (*carcinoma mammae*) melalui pendekatan *in silico* dengan studi *molecular docking*. Terdapat 2 artikel yang ditulis dalam bahasa Indonesia, dan 4 artikel dalam bahasa Inggris.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 2.** Hasil penelusuran luteolin memiliki aktivitas antikanker payudara

| Penulis (Tahun) | Reseptor Target | Software                                                                               | Hasil Utama                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Saleh (2024)    | 3EQM            | Discovery Studio 2020, Open Babel software and PubChem, AutoDock Vina, PyRx, Discovery | Secara virtual, hasil penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memiliki kekuatan ikatan yang lebih tinggi untuk apigenin dan luteolin (yaitu -8,2 dan -8,3) daripada Anastrozole (yaitu -7,6) dengan rantai A Aromatase. Jadi, |

| Penulis<br>(Tahun)              | Reseptor<br>Target                           | Software                                                                                                                                                 | Hasil Utama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                              | Studio <i>Visualizer</i> 3.0.                                                                                                                            | flavonoid berpotensi digunakan sebagai obat alami untuk mengurangi kejadian kanker payudara.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Siagian <i>et al.</i><br>(2024) | Reseptor<br>Androgen                         | RCSB Protein Data Bank, PubChem, ChemDraw Ultra 12.0, Chem3D Pro 12.0, DUDE, PreADMET, BIOVIA <i>Discovery Studio</i> 2020, <i>AutoDock</i> Tools-1.5.6. | Senyawa bioaktif pada teratai memiliki potensi terapi terhadap BC. Pada hasil skrining farmakofor, ditemukan lima senyawa hit: isorhamnetin, luteolin, katekin, kaempferol, dan apigenin. Senyawa dengan nilai farmakofor fit <i>score</i> terbaik adalah isorhamnetin dengan nilai 41,31, sedangkan senyawa dengan afinitas pengikatan terbaik terhadap AR adalah kaempferol dengan afinitas pengikatan -9,44 dan konstanta inhibisi sebesar 121,12 nM.                                                                                                                                    |
| Fauzi <i>et al.</i><br>(2024)   | Reseptor<br>Estrogen<br>Alfa (RE- $\alpha$ ) | PLANTS, MarvinSketch, YASARA, <i>Discovery Studio Visualizer</i> 2021 dan <i>webserver</i> SwissADME.                                                    | Luteolin merupakan salah satu senyawa fenolik yang memiliki potensi sebagai inhibitor reseptor estrogen alfa (RE- $\alpha$ ), target penting dalam terapi kanker payudara. Dengan skor <i>docking</i> -81,024 dan interaksi hidrogen dengan residu kunci seperti Leu391, Arg394, dan Lys449, luteolin menunjukkan kemampuan berikatan yang cukup baik serta bioavailabilitas yang tinggi. Namun, dibandingkan dengan senyawa lain dalam studi ini, seperti Tulsinol B, C, dan D yang memiliki skor <i>docking</i> jauh lebih rendah (di bawah -100), potensi luteolin relatif lebih rendah. |
| Kollur <i>et al.</i><br>(2021)  | 1Q4O,<br>2FK9,<br>2LAV,<br>3PP0,             | Chemsketch 12.0, Open Babel v2.3.1, ArgusLab 4.0.1, Chimera v1.3.7,                                                                                      | Aktivitas antikanker dari L-ZnONPs terhadap garis sel kanker payudara MCF-7 lebih besar dibandingkan dengan luteolin atau ZnO saja. Evaluasi mekanistik dari                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Penulis<br>(Tahun)               | Reseptor<br>Target  | Software                                                                                                                    | Hasil Utama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | 4RIW,<br>5YZ0       | PyRx 0.7, Pymol<br>1.4.1                                                                                                    | aktivitas tersebut yang dilakukan dengan menggunakan metode <i>in silico</i> menunjukkan bahwa aktivitas anti kanker payudara L-ZnONPs dimediasi oleh <i>Polo-like kinase</i> 1 (PLK1).                                                                                                                                                             |
| Wu <i>et al.</i><br>(2023)       | AKT3<br>dan<br>SGK1 | PubChem,<br>ChemBio3D Ultra<br>14.0,<br>AutodockTools-<br>1.5.6, Pymol 2.3.0,<br>AutoDock Vina                              | Luteolin secara signifikan menghambat proliferasi, invasi, dan migrasi sel kanker payudara <i>triple-negative</i> (TNBC) sambil mendorong apoptosis sel dengan cara bergantung pada dosis dan waktu.                                                                                                                                                |
| Noer and<br>Khairullah<br>(2023) | ESR1                | Pubchem,<br>PASSonline, Swiss<br>Target Prediction,<br>SWISS model,<br>SAVES, pymol,<br>PyRx,<br>SwissADME dan<br>ProTox II | Menunjukkan bahwa luteolin memiliki potensi sebagai kandidat obat antikanker, terbukti dari nilai <i>binding affinity</i> yang rendah dan hasil analisis farmakokimia yang mendukung penggunaannya sebagai obat oral sesuai aturan Lipinski. Namun, hasil analisis toksisitas menunjukkan bahwa luteolin berpotensi sebagai karsinogen dan mutagen. |

*Molecular docking* merupakan salah satu metode penting dalam studi *in silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa kandidat obat (ligan) dengan protein target (reseptor). Dalam penelitian berbasis bioinformatika, metode ini memungkinkan identifikasi potensi ikatan antara ligan dan situs aktif protein secara cepat dan efisien, sehingga banyak digunakan dalam skrining awal pengembangan obat (Barokah *et al.* 2024). Pendekatan *molecular docking* digunakan dalam keenam artikel yang

direview untuk mengkaji potensi luteolin sebagai antikanker payudara.

Luteolin merupakan senyawa dari golongan flavonoid yang ditemukan dalam beberapa tanaman herbal. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa ini dapat berfungsi sebagai antikanker payudara dengan menghentikan pertumbuhan dan penyebaran sel kanker melalui sejumlah mekanisme biologis, salah satunya adalah menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram), menghambat angiogenesis, yang berarti pembentukan

pembuluh darah baru yang memberi makan tumor, dan menghentikan jalur pensinyalan sel yang penting untuk pertumbuhan kanker, seperti jalur PI3K/Akt dan MAPK (Noer and Khairullah 2023).

Dari keenam artikel yang telah direview, menunjukkan bahwa luteolin memiliki aktivitas antikanker payudara yang luas melalui berbagai reseptor target, sebagaimana terlampir pada **Tabel 2**.

Pada penelitian Noer and Khairullah (2023), luteolin dianalisis terhadap *estrogen receptor 1* (ESR1) menggunakan pendekatan *molecular docking* dan menghasilkan nilai *binding affinity* terendah sebesar  $-7,7$  kkal/mol. Nilai negatif tersebut menunjukkan adanya kecenderungan interaksi yang menguntungkan antara luteolin dan ESR1, tetapi tidak dapat secara langsung digunakan untuk memastikan aktivitas biologis suatu senyawa. Temuan ini sesuai karena ESR1 mengode *estrogen receptor alpha* (ER $\alpha$ ) yang berperan penting dalam regulasi pertumbuhan dan perkembangan sel kanker payudara. Dengan demikian, interaksi luteolin dengan ESR1 memberikan dugaan awal bahwa senyawa tersebut berpotensi memengaruhi jalur pensinyalan estrogen. Namun, karena penelitian ini bersifat *in silico*, hasil tersebut masih berupa prediksi dan memerlukan validasi eksperimental untuk memastikan bahwa interaksi luteolin dengan ESR1 benar-benar menghasilkan perubahan aktivitas pada jalur estrogen.

Selain aspek interaksi dengan target, Noer and Khairullah (2023) juga menunjukkan bahwa luteolin memiliki

logP di bawah 5 dan memenuhi parameter Lipinski, sehingga secara prediktif memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung pengembangan sebagai kandidat obat oral. Meskipun demikian, hasil prediksi ProTox II yang menunjukkan potensi karsinogenik dan mutagenik menjadi pertimbangan penting karena potensi aktivitas farmakologis tidak dapat dipisahkan dari aspek keamanan senyawa.

Temuan mengenai jalur estrogen juga didukung oleh penelitian Fauzi *et al.* (2024) yang menggunakan protein ER- $\alpha$  dengan PDB ID 3ERT. Dari 26 senyawa fenolik *Ocimum sanctum* L. yang memenuhi kriteria Lipinski dan prediksi bioavailabilitas Boiled-Egg, luteolin memperoleh skor docking  $-81,024$  menggunakan ChemPLP pada perangkat lunak PLANTS. Nilai tersebut lebih tinggi atau kurang negatif dibandingkan estradiol ( $-85,972$ ) dan 4-hidroksitamoksifen ( $-101,988$ ), sehingga afinitas luteolin terhadap ER- $\alpha$  dalam penelitian tersebut diprediksi lebih rendah dibandingkan kedua senyawa acuan.

Namun, luteolin tetap menunjukkan interaksi yang sesuai melalui ikatan hidrogen dengan Leu391, Arg394, dan Lys449. Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan suatu ligan untuk berinteraksi dengan target tidak hanya ditentukan oleh besar kecilnya skor docking, tetapi juga oleh posisi dan jenis interaksi yang terbentuk pada kantong pengikatan.

Perbedaan skor antara penelitian Fauzi *et al.* (2024) dan Noer and Khairullah (2023) juga tidak dapat

digunakan untuk menentukan studi mana yang menunjukkan afinitas lebih kuat secara kuantitatif karena keduanya menggunakan metode dan fungsi scoring yang berbeda. Oleh karena itu, kedua penelitian tersebut lebih tepat dipahami sebagai bukti yang saling melengkapi bahwa luteolin memiliki kecenderungan berinteraksi dengan komponen jalur estrogen, tetapi belum menunjukkan kemampuan yang setara dengan ligan endogen maupun obat antiestrogen yang telah digunakan secara klinis.

Potensi luteolin dalam memengaruhi jalur hormonal juga terlihat pada reseptor androgen (AR), yang merupakan salah satu target yang sesuai dalam kanker payudara. Pada penelitian Siagian *et al.* (2024), luteolin termasuk dalam lima senyawa hit hasil skrining farmakofor terhadap AR (PDB ID 2AM9), bersama isorhamnetin, katekin, kaempferol, dan apigenin. Luteolin memperoleh skor kesesuaian farmakofor tertinggi kedua sebesar 41,01 setelah isorhamnetin sebesar 41,31.

Namun, hasil molecular docking menunjukkan pola yang berbeda, yaitu energi ikatan luteolin sebesar  $-8,90$  kkal/mol dengan  $K_i$   $297,00 \mu\text{M}$ , lebih lemah dibandingkan katekin ( $-9,25$  kkal/mol), kaempferol ( $-9,44$  kkal/mol), dan apigenin ( $-9,46$  kkal/mol), tetapi lebih baik dibandingkan isorhamnetin ( $-8,29$  kkal/mol). Ketidaksesuaian peringkat antara skor farmakofor dan *docking* menunjukkan bahwa kesesuaian fitur struktural ligan terhadap model farmakofor belum tentu menghasilkan afinitas *docking* yang paling kuat karena *docking* juga mempertimbangkan

kecocokan sterik dan interaksi ligan dengan lingkungan sisi aktif.

Meskipun afinitas luteolin lebih rendah dibandingkan testosteron sebagai ligan asli ( $-11,99$  kkal/mol), luteolin tetap membentuk ikatan hidrogen dengan Asn705 dan Gln711, yaitu residu yang juga berinteraksi dengan testosteron. Temuan tersebut menunjukkan bahwa luteolin mampu mengenali bagian penting dari kantong pengikatan AR, meskipun kekuatan interaksinya lebih rendah. Namun, docking statis belum dapat menentukan apakah interaksi tersebut akan menghasilkan efek agonistik, antagonistik, atau netral terhadap AR. Oleh karena itu, temuan pada AR lebih tepat diinterpretasikan sebagai indikasi awal potensi interaksi molekuler yang masih memerlukan validasi melalui simulasi dinamika molekuler dan pengujian biologis.

Selain target reseptor hormon, pada penelitian Saleh (2024) memberikan pandangan lain melalui pengujian luteolin terhadap aromatase (PDB ID 3EQM), yaitu enzim yang berperan dalam tahap akhir biosintesis estrogen. Luteolin menunjukkan binding affinity sebesar  $-8,3$  kkal/mol, lebih rendah dibandingkan anastrozol sebagai pembanding dengan nilai  $-7,6$  kkal/mol. Secara komputasional, hasil tersebut menunjukkan bahwa luteolin memiliki kecenderungan interaksi yang lebih kuat dengan aromatase dibandingkan anastrozol pada kondisi simulasi yang digunakan.

Hasil ini memiliki kesesuaian biologis karena penghambatan aromatase dapat menurunkan

pembentukan estrogen, sehingga secara teoritis dapat mengurangi stimulasi estrogenik pada kanker payudara yang bergantung pada hormon. Dengan demikian, penelitian Saleh (2024) tidak hanya fokus memperlihatkan adanya interaksi luteolin dengan protein target, tetapi juga memperluas kemungkinan mekanisme luteolin pada jalur estrogen, yaitu tidak hanya melalui reseptor estrogen tetapi juga melalui penghambatan pembentukan estrogen.

Namun hasil ini tetap perlu diinterpretasikan dengan mempertimbangkan keterbatasan *docking*. Luteolin menunjukkan beberapa bentuk interaksi dengan residu aromatase, antara lain *van der Waals*, *carbon hydrogen bond*, *Pi-donor hydrogen bond*, *Pi-sulfur*, *Pi-Pi T-shaped*, dan *Pi-alkyl*. Kombinasi interaksi tersebut dapat membantu mempertahankan orientasi luteolin pada kantong pengikatan protein. Meskipun demikian, nilai *binding affinity* yang lebih rendah daripada anastrozol tidak dapat langsung diartikan bahwa luteolin memiliki aktivitas inhibisi aromatase yang lebih baik secara biologis. Docking hanya memberikan gambaran prediktif mengenai kemungkinan interaksi ligan–protein dan tidak mengukur aktivitas katalitik enzim secara langsung (Saleh, 2024).

Pada penelitian Wu *et al.* (2023) menunjukkan bahwa luteolin mampu menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker payudara *triple-negatif* (TNBC) serta meningkatkan apoptosis secara bergantung pada dosis dan waktu. Analisis lebih lanjut menunjukkan keterlibatan AKT3 dan SGK1, yang

merupakan bagian dari kelompok AGC kinase dan memiliki peran penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup serta pertumbuhan sel kanker. Luteolin tidak hanya menghambat AKT3, tetapi juga SGK1, dan hasil *docking* menunjukkan interaksi yang lebih baik dengan SGK1. Temuan ini menjadi penting karena penghambatan SGK1 dapat memberikan efek yang berbeda dari penghambatan AKT saja, mengingat SGK1 merupakan bagian dari jalur kelangsungan hidup sel yang relatif independen dari AKT.

Peningkatan ekspresi SGK1 dapat mengurangi efek penghambatan luteolin terhadap pertumbuhan sel TNBC, sehingga mendukung peran SGK1 sebagai salah satu target penting luteolin. Penghambatan SGK1 berkaitan dengan regulasi FOXO3a, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi BNIP3. BNIP3 merupakan protein proapoptotik yang juga berhubungan dengan karakteristik autophagy. Oleh karena itu, perubahan pada jalur SGK1–FOXO3a–BNIP3 dapat membantu menjelaskan bagaimana luteolin tidak hanya menghambat pertumbuhan sel, tetapi juga mendorong apoptosis dan autophagy.

Dengan demikian, hasil penelitian Wu *et al.* (2023) memperkuat interpretasi terhadap hasil *molecular docking*, karena interaksi yang diprediksi dengan target molekuler didukung oleh adanya perubahan ekspresi protein dan respons seluler.

Pada penelitian Kollur *et al.* (2021) semakin memperkuat pentingnya menghubungkan hasil docking dengan bukti eksperimental. Penelitian tersebut

menggunakan luteolin-capped zinc oxide nanoparticles (L-ZnONPs) dan menguji interaksinya terhadap beberapa protein kanker. Interaksi yang menonjol ditemukan pada PLK1, HER2, dan VRK1 dengan binding affinity masing-masing  $-9,7$ ,  $-8,3$ , dan  $-10,1$  kkal/mol. VRK1 memiliki nilai binding affinity paling negatif, sedangkan PLK1 menghasilkan jumlah ikatan hidrogen terbanyak, yaitu 11 ikatan.

Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa nilai afinitas dan jumlah ikatan hidrogen tidak selalu menunjukkan pola yang sama, sehingga interpretasi molecular docking tidak seharusnya hanya didasarkan pada satu parameter. Yang lebih penting, hasil docking pada penelitian Kollur *et al.* (2021) didukung oleh pengujian *in vitro* pada sel MCF-7. L-ZnONPs menghasilkan efek sitotoksik yang lebih besar dibandingkan luteolin dan ZnO secara individual; pada konsentrasi  $40\text{ }\mu\text{M}$ , viabilitas sel MCF-7 setelah perlakuan L-ZnONPs sekitar 15%, sedangkan luteolin pada konsentrasi tertinggi yang diuji menghambat pertumbuhan sekitar 52%.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa sistem penghantaran berbasis nanopartikel dapat memodifikasi efektivitas biologis luteolin. Peneliti mengaitkan aktivitas antiproliferatif L-ZnONPs dengan beberapa target, termasuk PLK1, sehingga temuan ini memberikan contoh bahwa hasil docking menjadi lebih bermakna apabila didukung oleh data biologis (Kollur *et al.*, 2021).

Secara keseluruhan, keenam penelitian menunjukkan bahwa potensi antikanker luteolin tidak dapat

dijelaskan melalui satu target molekuler saja. Interaksi dengan aromatase dan ER- $\alpha$ /ESR1 menunjukkan kemungkinan keterlibatan luteolin dalam regulasi jalur estrogen, sedangkan interaksi dengan AR memperluas kemungkinan pengaruhnya terhadap regulasi hormonal kanker payudara. Sementara itu, temuan pada SGK1 dan AKT3 menunjukkan bahwa luteolin juga dapat memengaruhi jalur pensinyalan yang berkaitan dengan proliferasi dan kelangsungan hidup sel, terutama pada TNBC. Selain itu, modifikasi sistem penghantaran dapat meningkatkan efek biologis luteolin. Dengan demikian, konsistensi interaksi luteolin terhadap beberapa target mendukung potensinya sebagai senyawa multitarget, tetapi kekuatan bukti masing-masing target berbeda.

Hasil docking sebaiknya dipandang sebagai tahap skrining untuk membentuk hipotesis mekanisme, sedangkan penentuan target utama dan efektivitas terapeutik memerlukan validasi melalui pengujian enzimatik, analisis dinamika molekuler, studi *in vitro*, *in vivo*, hingga uji klinis.

Selain itu, adanya potensi toksisitas yang menunjukkan bahwa pengembangan luteolin tidak cukup hanya berfokus pada peningkatan afinitas dan aktivitas antikanker, tetapi juga perlu mempertimbangkan profil keamanan secara menyeluruh.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis enam jurnal, luteolin terbukti memiliki potensi sebagai antikanker payudara, terutama dalam menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker melalui

mekanisme induksi apoptosis, penghentian siklus sel, serta penghambatan proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker, termasuk pada subtipe *triple*-negatif (TNBC). Formulasi dalam bentuk nanopartikel ZnO semakin meningkatkan efektivitas sitotoksiknya.

Hasil *molecular docking* menunjukkan *binding affinity* tinggi luteolin terhadap reseptor SGK1 dan PLK1, yang berperan penting dalam jalur molekuler kanker payudara. SGK1 (–9,1 kkal/mol) terlibat dalam jalur PI3K-independen AKT, sementara PLK1 (–9,7 kkal/mol) terkait pembelahan sel, dengan interaksi kuat ditandai oleh 11 ikatan hidrogen.

Namun, potensi toksisitas luteolin tetap menjadi perhatian, karena dikategorikan dalam kelas toksisitas sedang dan menunjukkan kemungkinan karsinogenisitas genotoksik. Efektivitas yang meningkat lewat formulasi nanopartikel juga perlu dievaluasi lebih lanjut terhadap profil toksisitasnya. Oleh karena itu, studi lanjutan diperlukan untuk memastikan keamanan dan potensi terapeutiknya sebagai antikanker payudara.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan atau publikasi artikel ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Terimakasih terutama penulis sampaikan kepada seluruh dosen dan asisten dosen

mata kuliah metodologi penelitian Universitas Bakti Tunas Husada yang telah membantu dan memberikan masukan kepada penulis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Barokah, E.K., Saputri, M.I., Saputri, R.D., Edita, S.Y.P., and Okranniva, Amalia Putri Kurniawati, N., 2024. Studi *Molekular Docking* Kandungan Senyawa Parsley (*Petroselinum crispum*) Sebagai Inhibitor Protein 3PE1 Untuk Terapi Kanker Kulit Melanoma Secara In Silico. *Prosiding Seminar Nasional Farmasi*, 1, 75–86.
- Cook, M.T., Mafuvadze, B., Besch-Williford, C., Ellersieck, M.R., Goyette, S., and Hyder, S.M., 2016. Luteolin suppresses development of medroxyprogesterone acetate-accelerated 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in Sprague-Dawley rats. *Oncology Reports*, 35, 825–832.
- Fadillah, Y.S., Kurniawan, M.F., and Rohmayanti, T., 2023. Analisis *Molecular Docking* Senyawa Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens*) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Jurnal Agroindustri Halal*, 9 (1), 74–81.
- Fauzi, M.F., Wutsqa, Y.U., and Rohmatika, N.A., 2024. Studi Bioavailabilitas Dan Molecular Docking Senyawa Fenolik Ocimum sanctum L. Sebagai Inhibitor Reseptor Estrogen Alfa Pada Sel Kanker Payudara. *Akfarindo*, 9 (1), 49–56.

- Frimayanti, N., Mora, E., and Anugrah, R., 2018. Study of Molecular Docking of Chalcone Analogue Compound as Inhibitors for Liver Cancer Cells HepG2. *Computer Engineering and Applications Journal*, 7 (2), 137–147.
- IARC, 2024. Indonesia Fact Sheet Cancer: Number of New Case in 2022, *Female, All ages*.
- Kemenkes, 2024. Kanker Masih Membebani Dunia [online]. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/blog/20240506/3045408/kanker-masih-membebani-dunia/> [Accessed 18 Mar 2025].
- Kemenkes, 2024. Rencana kanker nasional 2024-2034, (September).
- Khairani, S., Keban, S.A., and Afrianty, M., 2019. Evaluation of Drug Side Effects Chemotherapy on Quality of Life (QOL) Breast Cancer Patients at Hospital X in Jakarta. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17 (1), 9.
- Kollur, S.P., Prasad, S.K., Pradeep, S., Veerapur, R., Patil, S.S., Amachawadi, R.G., S, R.P., Lamraoui, G., Al-Kheraif, A.A., Elgorban, A.M., Syed, A., and Shivamallu, C., 2021. Luteolin-Fabricated ZnO Nanostructures Showed PLK-1 Mediated Anti-Breast Cancer Activity. *Biomolecules*, 11 (3), 1–21.
- Lakhera, S., Rana, M., Devlal, K., Celik, I., and Yadav, R., 2022. A comprehensive exploration of pharmacological properties, bioactivities and inhibitory potentiality of luteolin from *Tridax procumbens* as anticancer drug by in-silico approach. *Structural Chemistry*, 33 (3), 703–719.
- Listyani, T.A., Addawiyyah, M., and Raharjo, D., 2024. Uji *In Silico* Toksisitas Senyawa Derivat Flavonoid Beserta Modifikasi Senyawa Baru. *Medfarm: Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 3 (2), 197–210.
- Masand, V.H., Al-Hussain, S.A., Alzahrani, A.Y., Al-Mutairi, A.A., Hussien, R.A., Samad, A., and Zaki, M.E.A., 2024. Estrogen Receptor Alpha Binders for Hormone-Dependent Forms of Breast Cancer: e-QSAR and Molecular Docking Supported by X-ray Resolved Structures. *ACS Omega*, 9 (14), 16759–16774.
- Miziak, P., Baran, M., Błaszczak, E., Przybyszewska-Podstawka, A., Kałafut, J., Smok-Kalwat, J., Dmoszyńska-Graniczka, M., Kielbus, M., and Stepulak, A., 2023. Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. *Cancers*, 15 (19), 1–28.
- Noer, S. and Khairullah, M.F., 2023. Studi *In-Silico* Senyawa Luteolin sebagai Kandidat Obat Antikanker Payudara. *Seminar Nasional Sains*, 1 (1), 16–22.
- Nurhayati, N., Arifin, Z., and Hardono, H., 2019. Kejadian Kanker Payudara (Studi Retrospektif) Di Lampung, Indonesia. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 13 (2), 172–183.
- Sahu, A., Ahmad, S., Imtiyaz, K., Kizhakkeppurath Kumaran, A., Islam, M., Raza, K., Easwaran, M., Kurukkan Kunnath, A., Rizvi,

- M.A., and Verma, S., 2023. In-silico and in-vitro study reveals ziprasidone as a potential aromatase inhibitor against breast carcinoma. *Scientific Reports*, 13 (16545).
- Saleh, B.H.O., 2024. Virtual Screening of Apigenin and Luteolin as Natural Aromatase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer Patients. *Iraqi Journal of Industrial Reseach (IJOIR)*, 11 (2), 129–137.
- Siagian, V.H.M., Destia, M., Andini, N.P., and Yustiandini, B.A., 2024. Prediction of Secondary Metabolite Compounds in Lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) Targeting Androgen- $\alpha$  Receptors for Breast Cancer Treatment Using Molecular Docking. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 15 (2), 137–149.
- Wu, L., Lin, Y., Gao, S., Wang, Y., Pan, H., Wang, Z., Pozzolini, M., Yang, F., Zhang, H., Yang, Y., Xiao, L., and Xu, Y., 2023. Luteolin inhibits triple-negative breast cancer by inducing apoptosis and autophagy through SGK1-FOXO3a-BNIP3 signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1–14.