

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization*, kanker merupakan istilah umum yang menggambarkan sekelompok penyakit dengan karakteristik menyerang hampir seluruh bagian tubuh manusia. Istilah lain yang sering digunakan untuk menyebut kondisi ini adalah neoplasma atau tumor ganas. Kanker menjadi salah satu penyebab utama kematian secara global, dengan jumlah kematian yang mencapai hampir 10 juta jiwa pada tahun 2020, atau setara dengan sekitar satu dari enam kematian di seluruh dunia (World Health Organization, 2025).

Dari berbagai jenis kanker, kanker payudara menjadi masalah kesehatan masyarakat yang sangat signifikan, khususnya bagi perempuan (Arnold *et al.*, 2022). Kanker payudara merupakan pertumbuhan tumor ganas yang berkembang pada jaringan payudara, termasuk kelenjar dan saluran susu, jaringan lemak, serta jaringan ikat yang terdapat di dalamnya (Sahdi & Muin, 2023).

Berdasarkan laporan Prihantono *et al* (2023), di Indonesia profil kematian akibat kanker menunjukkan bahwa jenis kanker dengan jumlah kasus baru tertinggi adalah kanker payudara menyumbang sekitar 43,3% dari total kasus kanker baru. Sekitar 20–30% kasus kanker payudara diketahui mengekspresikan *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2) secara berlebihan (Cheng, 2024).

Kanker payudara dengan ekspresi HER2 yang tinggi memiliki sifat yang lebih agresif, pertumbuhan yang lebih cepat, serta risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan kanker payudara HER2-negatif (Cesca *et al.*, 2020). Hal ini dikarenakan HER2 tidak memiliki ligan alami, tetapi dapat menjadi aktif dengan membentuk dimer dengan dirinya sendiri atau dengan reseptor lain dalam keluarga HER. Proses dimerisasi ini mengaktifkan bagian dalam reseptor (domain tirosin kinase) yang kemudian memicu fosforilasi protein-protein di dalam sel. Karena hal tersebut, jalur sinyal penting seperti *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase* (PI3K) menjadi aktif. Kedua jalur ini berperan

besar dalam merangsang pertumbuhan, pembelahan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Jika HER2 terlalu aktif atau jumlahnya berlebihan (seperti pada kanker payudara HER2 positif), maka sel akan tumbuh tidak terkendali dan menjadi ganas (Cheng, 2024 ; Balogun *et al.*, 2021).

Jalur PI3K/AKT/mTOR dan RAS/MAPK saling berinteraksi secara intens melalui mekanisme *crosstalk*, sehingga aktivasi salah satu jalur dapat memicu atau mempertahankan aktivitas jalur lainnya. Interaksi ini memperkuat sinyal proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap terjadinya resistensi terapi pada kanker payudara melalui penggunaan efektor hilir yang sama serta mekanisme umpan balik adaptif (Laskar *et al.*, 2025).

Sejalan dengan banyaknya kasus kanker payudara yang terjadi, berbagai pendekatan terapi telah diterapkan dalam penanganan kanker payudara untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan dan memperpanjang harapan hidup pasien. Adapun pendekatan konvensional dalam penanganan kanker payudara meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, terapi endokrin, terapi target, serta berbagai metode pendukung lainnya yang disesuaikan dengan karakteristik dan stadium penyakit (Xiong *et al.*, 2025).

Obat-obatan kanker yang digunakan saat ini pada umumnya memiliki efektivitas yang terbatas, serta berpotensi menimbulkan efek samping yang berat. Selain itu, terjadinya resistansi terhadap terapi, baik yang disebabkan oleh mutasi genetik pada sel kanker maupun oleh keberagaman sel tumor (*heterogenitas*) juga menjadi salah satu masalah yang harus diatasi (Anand *et al.*, 2023). Dengan demikian, diperlukan upaya untuk mengembangkan terapi yang lebih aman dan efektif yang mampu menghambat bahkan menghentikan proses penyebaran (*metastasis*) pada kanker payudara (Jha *et al.*, 2022).

Hal ini mendorong pencarian alternatif terapeutik yang bersumber dari alam, termasuk senyawa aktif dari tumbuhan yang berpotensi sebagai agen antikanker. Senyawa kimia dari pangan dan tumbuhan telah menjadi sumber kandidat antikanker yang menjanjikan. Salah satu tanaman yang memiliki potensi besar adalah kakao (*Theobroma cacao* L.). Indonesia merupakan salah satu negara penghasil kakao terbesar di dunia, sehingga ketersediaannya melimpah dan mudah

diperoleh untuk dikembangkan sebagai bahan penelitian maupun sumber bahan aktif alami (Nur *et al.*, 2023).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ebuehi *et al* (2019), didapat bahwa ekstrak biji Theobroma cacao mengandung polifenol dalam jumlah tinggi dan mampu memberikan aktivitas antioksidan terhadap radikal bebas. Selain itu, ekstrak ini menunjukkan potensi sebagai agen antitumor, yang dibuktikan melalui pengaruhnya terhadap proses pembelahan sel mitosis pada uji *Allium cepa*.

Pada biji kakao mengandung tiga kelompok utama polifenol, yaitu katekin (sekitar 37% dari total kandungan polifenol), antosianidin (sekitar 4%), dan proantosianidin (sekitar 58%) (Nur *et al.*, 2023). Katekin dan proantosianidin merupakan dua kelompok yang paling dominan pada biji kakao. Kandungan tersebut dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan efek antitumor dalam berbagai model pra-klinis. Ulasan dan studi *in vitro* dan *in vivo* terbaru menunjukkan bahwa ekstrak kakao dan turunan polifenolnya dapat menekan tingkat ekspresi protein MAPK serta menghambat proses fosforilasi MAPK dan PI3K/Akt yang berhubungan dengan proliferasi dan apoptosis, sehingga menjadikannya kandidat penting untuk penelitian terapeutik kanker payudara (Y. Lee, 2017; Nur *et al.*, 2023; Sitarek *et al.*, 2024).

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Karim *et al.*, 2024), melalui pendekatan studi *in silico* menunjukkan bahwa senyawa katekin memiliki potensi sebagai kandidat terapi antikanker karena senyawa katekin memiliki kemampuan menghambat reseptor HER2 dengan nilai energi ikatan sebesar -3,20. Prosantosianidin berpotensi sebagai agen antikanker dengan cara menekan ekspresi serta fosforilasi protein pada jalur MAPK dan PI3K/Akt. Mekanisme ini menyebabkan penurunan aktivitas proliferasi dan peningkatan apoptosis sel kanker A431 (Y. Lee, 2017).

Kemampuan senyawa polifenol yang terkandung dalam biji kakao untuk memodulasi proses proliferasi dan apoptosis sel, mekanisme ini menjadi relevan untuk dikaji lebih lanjut dalam konteks kanker payudara. Secara khusus, perhatian diarahkan pada pengaruhnya terhadap jalur molekuler yang dikendalikan oleh reseptor HER2, serta jalur pensinyalan hilir yang terkait, termasuk PI3K/Akt dan

MAPK, yang diketahui berperan penting dalam regulasi pertumbuhan sel dan perkembangan resistensi terhadap terapi.

Namun, kajian yang secara spesifik menelusuri interaksi molekuler antara senyawa bioaktif seperti katekin dan proantosianidin dari biji kakao dengan ketiga target molekuler tersebut masih terbatas. Selain itu, dalam pengembangan obat antikanker dari senyawa alami, penilaian Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET) sangat penting untuk mengevaluasi kelayakan farmakokinetik serta keamanan senyawa. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi interaksi senyawa katekin dan proantosianidin dari biji kakao terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK sebagai target molekuler kanker payudara dan profil ADME senyawa tersebut menggunakan pendekatan *in silico* dengan metode docking molekuler.



## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah interaksi molekuler senyawa katekin dari biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK yang berperan dalam kanker payudara berdasarkan analisis *in silico* menggunakan metode docking molekuler?
2. Bagaimanakah profil ADMET senyawa katekin berdasarkan hasil prediksi *in silico*?
3. Bagaimanakah interaksi docking senyawa proantosianidin dari biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK yang berperan dalam kanker payudara berdasarkan analisis *in silico* menggunakan metode docking molekuler?
4. Bagaimanakah profil ADMET senyawa proantosianidin berdasarkan hasil prediksi *in silico*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dijelaskan, maka tujuan penelitian sebagai berikut:

1. Mengetahui interaksi molekuler senyawa katekin dari biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK yang berperan dalam kanker payudara berdasarkan analisis *in silico* menggunakan metode docking molekuler.
2. Mengetahui profil ADMET senyawa katekin berdasarkan hasil prediksi *in silico*.
3. Mengetahui interaksi molekuler senyawa proantosianidin dari biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK yang berperan dalam kanker payudara berdasarkan analisis *in silico* menggunakan metode docking molekuler.
4. Mengetahui profil ADMET senyawa katekin berdasarkan hasil prediksi *in silico*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Secara teoritis penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan teori tentang potensi senyawa pada biji tanaman coklat (*Theobroma cacao* L.) pada penyakit kanker payudara melalui studi *in silico*.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Secara praktis penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat mengenai pemanfaatan sumber daya alam seperti tanaman obat sebagai calon obat baru pada terapi kanker payudara.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker**

Kanker merupakan penyakit yang ditandai oleh proliferasi sel abnormal yang bertransformasi secara genetik dan fungsional, sehingga kehilangan kendali terhadap mekanisme pertumbuhan normal. Sel-sel yang bertransformasi ini mampu beradaptasi terhadap lingkungan tubuh, menginvasi jaringan sekitar, serta bermetastasis ke organ lain (Brown *et al.*, 2023).

Kanker terbentuk melalui proses karsinogenesis, yaitu perubahan bertahap dari sel normal menjadi sel ganas akibat gangguan pada mekanisme pengaturan sel. Proses ini terutama disebabkan oleh mutasi genetik, baik yang diturunkan (*germline mutations*) maupun yang didapat (*somatic mutations*) akibat paparan lingkungan, kesalahan saat replikasi DNA, atau kegagalan sistem perbaikan DNA. Mutasi-mutasi tersebut dapat mengaktifkan onkogen (gen yang mendorong pertumbuhan sel secara berlebihan), menonaktifkan gen penekan tumor (yang seharusnya mengendalikan pembelahan sel), serta mengganggu gen perbaikan DNA. Pada kondisi ini, mengakibatkan sel kehilangan kendali atas proses pertumbuhan, diferensiasi, dan kematian sel terprogram (*apoptosis*), sehingga berkembang menjadi sel abnormal yang terus membelah tanpa henti dan akhirnya membentuk tumor ganas atau kanker (Schmitz, 2025).

Penyebab kanker umumnya berkaitan dengan kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan yang memicu kerusakan pada DNA sel. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko kanker antara lain gizi yang tidak seimbang, pola makan asidogenik, kebiasaan hidup tidak sehat, serta paparan terhadap karsinogen seperti racun, bahan kimia, dan radiasi. Faktor-faktor tersebut dapat merusak DNA dan mengganggu fungsi sel normal. Jika kerusakan ini tidak diperbaiki, sel dapat mengalami mutasi yang menyebabkan pertumbuhan tak terkendali dan akhirnya berkembang menjadi kanker (Bahrami, 2023).

## 2.2 Kanker Payudara



Sumber : (Xiong *et al.*, 2025)

Gambar 2. 1 Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi sekaligus menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Kanker payudara muncul ketika sel-sel abnormal pada jaringan payudara mengalami pertumbuhan yang tidak terkontrol, menyerang jaringan di sekitarnya, dan berpotensi menyebar ke organ lain dalam tubuh melalui proses yang disebut metastasis. Sel kanker payudara berbeda dari sel normal karena memiliki kemampuan proliferasi yang terus menerus tanpa regulasi pertumbuhan yang normal, akibat hilangnya fungsi gen penekan pertumbuhan dan resistensi terhadap terapi (Bachrudin *et al.*, 2025; Song *et al.*, 2024). Prognosis kanker payudara ditentukan oleh berbagai faktor, termasuk usia, status menopausal, ukuran tumor, derajat histologis, keterlibatan kelenjar getah bening, serta analisis penanda biologis pada tumor primer seperti reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER2), dan indeks proliferasi sel Ki-67 (Khambri & Farisyi, 2018).

Kanker payudara dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu kanker payudara invasif dan non-invasif. Kanker payudara non-invasif adalah jenis kanker yang belum menyebar keluar dari lobulus atau duktus tempat asalnya. Contoh dari kanker payudara non-invasif adalah karsinoma duktal *in situ*. Karsinoma duktal *in situ* muncul ketika sel-sel atipikal berkembang di dalam duktus susu, namun belum menyebar ke jaringan sekitar atau ke luar. Meskipun sel-sel atipikal belum

menyebar ke jaringan di luar lobulus atau duktus, mereka dapat berkembang dan tumbuh menjadi kanker payudara invasif (Akram *et al.*, 2017).

Kanker payudara invasif terjadi ketika sel-sel abnormal dari dalam lobulus atau saluran susu telah menyebar ke jaringan payudara yang berdekatan (Harris *et al.*, 2016). Sel kanker dapat menyebar ke berbagai bagian tubuh melalui sistem limfatik atau sirkulasi sistemik sebagai sel tunggal atau kelompok (Zhou *et al.*, 2023). Penyebaran ini dapat terjadi pada tahap awal ketika tumor masih kecil maupun setelah tumor tumbuh besar. Kanker payudara metastatik, atau yang disebut juga kanker payudara stadium IV, merupakan tahap lanjut dari kanker payudara di mana sel-sel kanker telah menyebar ke bagian tubuh lain. Penyebaran ini dapat terjadi ke kelenjar getah bening di area ketiak, maupun ke organ yang lebih jauh seperti paru-paru, hati, tulang, dan otak (Feng *et al.*, 2018; Page *et al.*, 2017).



Tabel 2. 1 Klasifikasi Subtipe Molekuler Kanker Payudara

| Subtipe         | Tanda Molekuler              | Karakteristik                                                                                        | Pilihan Terapi *               |
|-----------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Luminal A       | ER+, PR±, HER2-, Ki67 rendah | ~70%, paling umum; prognosis terbaik                                                                 | Terapi hormonal, terapi target |
| Luminal B       | ER+, PR±, HER2±, Ki67 tinggi | 10–20%; angka kelangsungan hidup lebih rendah 10% dibanding Luminal A                                | Terapi hormonal, terapi target |
| HER2            | ER-, PR-, HER2+              | 5–15%<br>Memiliki sifat yang lebih agresif                                                           | Terapi target                  |
| Triple Negative | ER-, PR-, HER2-              | 15–20%; lebih umum pada perempuan kulit hitam; terdiagnosis pada usia lebih muda; prognosis terburuk | Terapi terbatas, terapi target |
| Normal-like     | ER+, PR±, HER2-, Ki67 rendah | Jarang; ekspresi gen proliferasi rendah                                                              | Terapi hormonal, terapi target |

Sumber: (Feng et al., 2018)

Keterangan:

- a. \* = Selain perawatan pembedahan dan non-bedah konvensional.
- b. + = Positif
- c. - = Negatif
- d. ± = Positif atau negatif
- e. Ki67 = Penanda untuk menilai proliferasi sel tumor pada kanker payudara

Klasifikasi sub tipe molekuler kanker payudara ditentukan berdasarkan ekspresi reseptor hormon estrogen (ER) dan progesteron (PR), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), serta tingkat proliferasi sel yang diukur melalui penanda Ki67. Sub tipe luminal A merupakan yang paling umum, sekitar 70% dari seluruh kasus, dengan ciri ER dan/atau PR positif, HER2 negatif, serta Ki67 rendah. Sub tipe ini memiliki prognosis terbaik dan merespons baik terhadap terapi hormonal maupun terapi target. Sub tipe luminal B ditandai dengan ER dan/atau PR positif, HER2 dapat positif atau negatif, serta Ki67 tinggi, mencakup sekitar 10–20% kasus dengan tingkat kelangsungan hidup lebih rendah dibandingkan luminal A (Feng *et al.*, 2018).

Sub tipe HER2-*enriched* memiliki ER dan PR negatif namun HER2 positif, mencakup sekitar 5–15% kasus, bersifat lebih agresif tetapi cukup responsif terhadap terapi target HER2. *Sub tipe triple negative*, dengan ER, PR, dan HER2 negatif, mencakup 15–20% kasus, sering ditemukan pada usia lebih muda, dan memiliki prognosis terburuk karena pilihan terapinya terbatas. Terakhir, sub tipe *normal-like* yang jarang ditemukan memiliki ER positif, HER2 negatif, serta Ki67 rendah, dengan tingkat proliferasi rendah dan umumnya diobati menggunakan terapi hormonal (Feng *et al.*, 2018).

### **2.3 Karakteristik Kanker**

Sepuluh karakteristik utama kanker mencerminkan seperangkat kemampuan biologis kompleks yang diperoleh sel tumor selama proses transformasi neoplastik. Adapun sepuluh karakteristik utama kanker dapat dilihat pada gambar 2.2.



Sumber: (Hanahan, 2022)

Gambar 2. 2 Karakteristik Kanker

Sel kanker dapat mempertahankan aktivitas pensinyalan proliferaatif secara berkelanjutan (*sustaining proliferative signaling*) dan menghindari pengaruh gen penekan pertumbuhan normal (*evading growth suppressors*), menolak mekanisme apoptosis yang berfungsi menghapus sel abnormal (*resisting cell death*). Mereka juga mampu mempertahankan potensi replikasi tanpa batas (*enabling replicative immortality*), menginduksi atau memanfaatkan angiogenesis untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi (*inducing or accessing vasculature*), serta mengaktifkan mekanisme invasi dan metastasis ke jaringan lain (*activating invasion & metastasis*) (Hanahan, 2022).

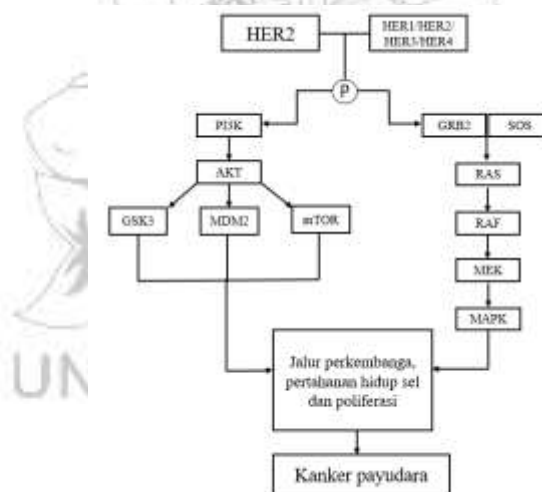
Sel kanker melakukan reprogramming metabolisme untuk menunjang kebutuhan energi dan biosintesis (*deregulating cellular metabolism*), menghindari deteksi dan eliminasi oleh sistem imun (*avoiding immune destruction*), mengalami akumulasi mutasi dan ketidakstabilan genom (*genome instability & mutation*), dan memanfaatkan peradangan untuk mendukung pertumbuhan serta kelangsungan hidup tumor (*tumor-promoting inflammation*) (Hanahan, 2022).

#### 2.4 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)

*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2/neu) merupakan enzim tirosin kinase yang terletak pada membran sel. Penamaan protein HER2/neu berasal dari istilah “*Human Epidermal Growth Factor Receptor*” karena memiliki

kesamaan struktur yang signifikan dengan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). (Rahma *et al.*, 2018). Protein HER2 merupakan reseptor yang terdapat pada permukaan sel payudara. Protein ini sesungguhnya juga ada pada sel normal dan berfungsi untuk mengontrol pertumbuhan, proliferasi, dan keberlangsungan hidup sel.

Sekitar 20–30% kanker payudara mengekspresikan HER2 secara berlebihan. Tumor ini lebih agresif dan memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi daripada kanker payudara HER2-negatif (Cheng, 2024). Hal tersebut yang menyebabkan duplikasi jumlah gen dengan selanjutnya memperbanyak pula jumlah protein. Protein HER2 terlalu banyak yang diproduksi oleh sel payudara disebabkan oleh terlalu banyaknya salinan gen HER2 ini, keadaan ini disebut ekspresi HER2 berlebihan yang kemudian menstimulasi pertumbuhan serta pembelahan sel payudara secara tidak terkontrol hingga akhirnya mengalami transformasi menjadi sel bersifat ganas (Rubin *et al.*, 2024).



Sumber : (Feng *et al.*, 2018)

Gambar 2. 3 Jalur Pensinyalan HER2

Aktivasi HER2 melalui proses dimerisasi akan menstimulasi dua jalur pensinyalan utama, yaitu PI3K/AKT/mTOR dan RAS/RAF/MEK/MAPK. Pada jalur pertama, aktivasi PI3K oleh HER2 memicu fosforilasi AKT, yang kemudian

mengatur berbagai protein penting seperti mTOR, MDM2, dan GSK3, sehingga mendorong peningkatan proliferasi, kelangsungan hidup sel, serta perkembangan sel tumor. Secara bersamaan, HER2 juga dapat mengaktifkan protein adaptor GRB2 dan SOS yang selanjutnya menyalakan jalur RAS/RAF/MEK/MAPK, yang berfungsi dalam pengendalian proliferasi dan regulasi siklus sel (Feng *et al.*, 2018; Miricescu *et al.*, 2021).

### **2.5 Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)**

PI3K adalah jalur sinyal dalam sel yang berperan penting dalam mengatur pertumbuhan dan perkembangan sel. Jalur ini membantu mengendalikan proses pembelahan (*proliferasi*) dan pematangan sel (*diferensiasi*) agar sel dapat berfungsi dengan baik. Pada sel kanker, jalur PI3K mengalami peningkatan aktivitas (*hiperaktivasi*) yang menyebabkan meningkatnya aktivitas protein kinase B (PKB). Aktivasi PKB selanjutnya merangsang berbagai protein intraseluler yang berperan dalam pertumbuhan sel, sehingga proses apoptosis terhambat, proliferasi sel meningkat, serta terjadi stimulasi terhadap pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*), invasi, dan metastasis sel kanker (Abidin, 2018).

Mutasi genetik yang menyebabkan peningkatan aktivitas di jalur PI3K, seperti mutasi pada gen PI3KCA atau hilangnya fungsi gen PTEN, sering dijumpai pada kanker payudara. Kondisi tersebut berhubungan dengan munculnya resistensi terhadap terapi hormonal, sehingga efektivitas pengobatan menjadi menurun (Bachrudin *et al.*, 2025).

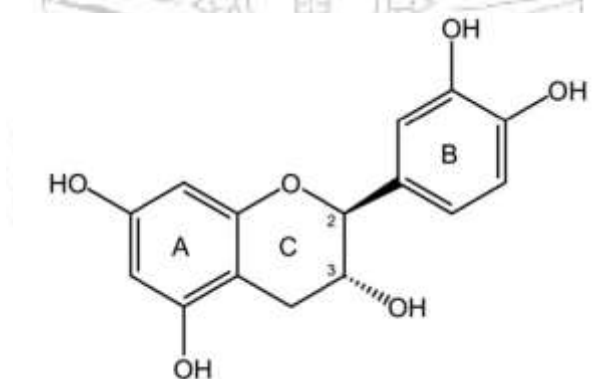
### **2.6 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)**

MAPK/ERK termasuk dalam kelompok enzim protein kinase serin/treonin (Ser/Thr kinase). Jalur MAPK memiliki peran yang sangat penting dalam mengatur proses proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel, serta berkontribusi terhadap angiogenesis dan metastasis tumor dibandingkan dengan jalur sinyal lainnya. Berbagai faktor, seperti sitokin, virus, ligan dari reseptor berpasangan protein G, dan onkogen, dapat mempengaruhi aktivitas sel dengan mengaktifkan jalur pensinyalan ERK/MAPK. Jalur ini dapat diaktifkan melalui beberapa mekanisme, misalnya melalui peningkatan konsentrasi ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), aktivasi reseptor

tirosin kinase yang kemudian merangsang Ras, stimulasi yang dimediasi oleh protein kinase C (PKC), atau melalui aktivasi reseptor berpasangan protein G (Guo *et al.*, 2020).

## 2.7 Katekin

Katekin adalah senyawa polifenol yang tergolong dalam kelompok flavanol (flavan-3-ol) dan tersebar luas pada berbagai sumber nabati, termasuk buah-buahan, sayuran, dan tanaman lainnya (Beagles & Lerner, 2024). Senyawa katekin memiliki rumus molekul  $C_{15}H_{14}O_6$ . Katekin yang termasuk dalam golongan flavonoid merupakan senyawa polifenol dengan jumlah 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6–C3–C6. Struktur kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C6 berupa cincin benzena tersubstitusi yang dihubungkan oleh tiga atom karbon alifatik (Tian-yang Wang, Qing Li, 2018). Analisis struktur dan simulasi docking molekuler menunjukkan bahwa katekin, sebagai flavan-3-ol dengan dua cincin aromatik dan satu cincin heterosiklik, dapat berinteraksi secara simultan dengan beberapa residu asam amino pada target protein melalui interaksi aromatik dan hidrofobik, menunjang kemampuan interaksi molekuler yang kompleks (Firouzi *et al.*, 2023).

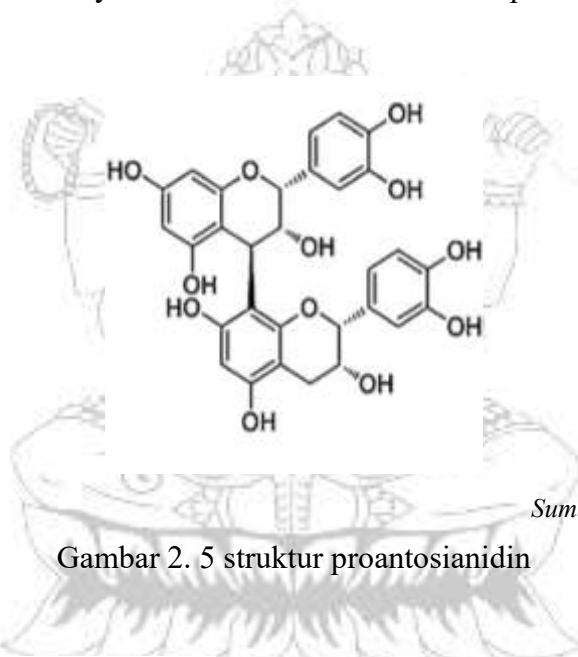


Sumber: (Beagles & Lerner, 2024)

Gambar 2. 4 Struktur katekin

## 2.8 Proantosianidin

Proantosianidin memiliki keragaman struktur yang dipengaruhi oleh perbedaan stereokimia serta jenis unit monomer penyusunnya. Proantosianidin merupakan senyawa polimer yang tersusun terutama dari unit monomer flavan-3-ol, seperti katekin dan epikatekin. Antar monomer tersebut umumnya dihubungkan oleh ikatan kovalen karbon–karbon (C–C) yang dikenal sebagai ikatan tipe B. Oleh karena itu, proantosianidin dipahami sebagai kelompok senyawa dengan tingkat keragaman struktur yang tinggi, yang berkontribusi terhadap perbedaan sifat kimia, reaktivitas, dan aktivitasnya dalam konteks biokimia maupun farmakologi (Nie *et al.*, 2023).



Sumber: (Rauf *et al.*, 2019)

Gambar 2. 5 struktur proantosianidin

## 2.9 Kakao (*Theobroma cacao* L.)

Indonesia merupakan salah satu negara penghasil sekaligus pengekspor kakao terbesar di dunia. Pada tahun 2020, Indonesia menempati peringkat ketiga setelah Pantai Gading dan Ghana dalam ekspor kakao global. Setiap tahunnya, Indonesia menyumbang sekitar 10% dari total perdagangan kakao dunia (Ibnu, 2022). Buah kakao yang masih muda umumnya berwarna hijau atau hijau keputihan, dan ketika matang akan berubah menjadi kuning. Beberapa varietas memiliki buah muda berwarna merah yang kemudian berubah menjadi oranye saat masak. Buah kakao mencapai kematangan setelah berumur sekitar enam bulan, dengan ukuran bervariasi antara 10 hingga 30 cm (Ilyas, 2023).

Diketahui biji kakao mengandung tiga kelompok utama polifenol, yaitu katekin (sekitar 37% dari total kandungan polifenol), antosianidin (sekitar 4%), dan proantosianidin (sekitar 58%). Kandungan tersebut dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan efek antitumor dalam berbagai model pra-klinis. Ulasan dan studi in vitro dan in vivo terbaru menunjukkan bahwa ekstrak kakao dan turunan polifenolnya dapat menekan tingkat ekspresi protein MAPK serta menghambat proses fosforilasi MAPK dan PI3K/Akt yang berhubungan dengan proliferasi dan apoptosis, sehingga menjadikannya kandidat penting untuk penelitian terapeutik kanker payudara (Y. Lee, 2017; Nur et al., 2023; Sitarek et al., 2024).

## **2.10 Absorpsi Distribusi Metabolisme Eliminasi dan Toksisitas (*ADMET*)**

Analisis ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) dilakukan untuk menilai karakteristik farmakokinetik serta potensi toksisitas dari senyawa kandidat yang sebelumnya menunjukkan energi ikatan lebih baik dibandingkan ligan alami pada hasil uji docking (Setiadi *et al.*, 2023).

Absorpsi berperan dalam menentukan seberapa banyak senyawa yang dapat masuk ke peredaran darah, distribusi mencerminkan kemampuan senyawa mencapai jaringan target, metabolisme mengubah senyawa menjadi bentuk aktif atau tidak aktif, ekskresi memengaruhi lamanya senyawa bertahan dalam tubuh, dan toksisitas menilai potensi efek samping yang mungkin timbul (Li *et al.*, 2023).

Secara umum, polifenol memiliki bioaksesibilitas dan bioavailabilitas yang rendah karena sebagian besar tidak stabil selama pencernaan dan sulit diserap di usus halus. Banyak polifenol kemudian mengalami metabolisme intensif, baik melalui enzim hati maupun mikrobiota usus, menghasilkan metabolit terkonjugasi yang berbeda jauh dari bentuk asalnya. Metabolit inilah yang biasanya bersirkulasi dalam darah, yang menentukan distribusi dan aktivitas biologis sebenarnya di jaringan. Selain itu, eliminasi polifenol cenderung cepat melalui urin dan empedu, sehingga membatasi konsentrasi efektif dalam tubuh (Lippolis *et al.*, 2023).

Karakteristik fisikokimia senyawa dapat direpresentasikan melalui deskriptor sederhana tersebut meliputi berat molekul sebagai indikator ukuran, nilai clogP untuk menggambarkan tingkat lipofilisitas, serta jumlah donor dan akseptor ikatan

hidrogen yang mencerminkan kemampuan pembentukan ikatan hidrogen. Berbagai batasan nilai telah diusulkan untuk parameter-parameter ini guna meningkatkan kemungkinan diperolehnya profil ADMET yang menguntungkan. Salah satu pedoman yang paling populer adalah *Lipinski's Rule of 5*, yang menyatakan bahwa suatu senyawa berpotensi memiliki penyerapan oral yang buruk apabila memenuhi setidaknya dua dari kondisi berikut, berat molekul melebihi 500, nilai clogP di atas 5, jumlah donor ikatan hidrogen lebih dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen lebih dari 10 (Pirie *et al.*, 2024).

Parameter absorpsi meliputi GI absorption, Blood-Brain Barrier penetration, dan interaksi dengan P-glycoprotein untuk menilai kemampuan penyerapan dan distribusi senyawa, sedangkan distribusi dianalisis melalui Plasma Protein Binding, Volume Distribusi, dan Fraction Unbound. Aspek metabolisme difokuskan pada pengaruh senyawa terhadap isoenzim CYP450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), sedangkan ekskresi diperiksa melalui clearance dan half-life. Evaluasi toksisitas mencakup mutagenisitas, karsinogenisitas, hepatotoksitas, efek akut, dan iritasi, sehingga profil ADMET yang dihasilkan dapat memberikan informasi awal mengenai keamanan dan efektivitas senyawa sebelum pengembangan lebih lanjut (Prasetyawan *et al.*, 2025; Rasida *et al.*, 2024).

### **2.11 Molecular Docking**

Metode *in silico* merupakan pendekatan penelitian yang menggunakan teknologi komputasi dan basis data untuk membantu proses analisis serta pengembangan studi secara lebih mendalam. Keunggulan dari metode ini terletak pada efisiensi biaya serta kecepatan dalam memperoleh hasil penelitian (Anggraeni *et al.*, 2022).

Salah satu bentuk penerapan metode *in silico* adalah docking molekuler, yaitu metode dalam desain obat berbasis struktur yang mulai dikembangkan sejak pertengahan tahun 1980-an. Teknik ini digunakan untuk memperkirakan posisi dan orientasi terbaik suatu molekul ketika berinteraksi dengan molekul lain agar dapat membentuk kompleks yang stabil. Melalui pendekatan ini, peneliti dapat melihat secara virtual bagaimana senyawa aktif berikatan dengan targetnya, sehingga

proses penemuan obat dapat dilakukan dengan lebih efisien, cepat, dan hemat biaya. (Hafshah *et al.*, 2019; Jml *et al.*, 2022).

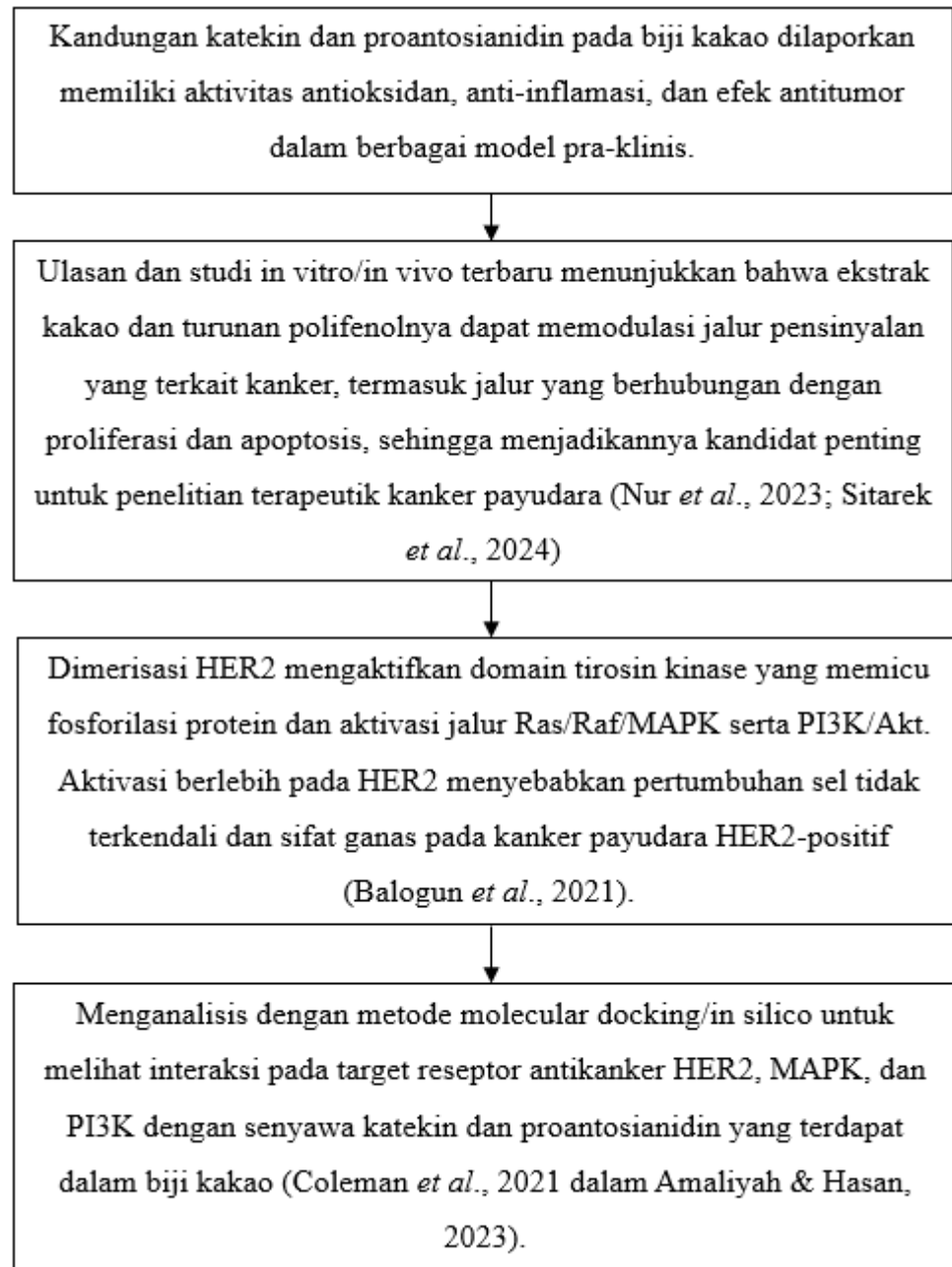
Docking molekuler bertujuan untuk memprediksi cara senyawa aktif berikatan dengan target biologisnya serta menyaring secara virtual berbagai senyawa dalam jumlah besar, sehingga proses penemuan obat dapat dilakukan lebih cepat dan dengan biaya yang lebih efisien (Torres *et al.*, 2019).

## **2.12 Pendekatan Desain Obat Dengan Komputer Dalam Penemuan Obat**

Adanya potensi senyawa polifenol yang terdapat dalam biji kakao, khususnya katekin dan proantosianidin, yang diketahui mampu memengaruhi proses proliferasi serta memicu apoptosis pada sel kanker, maka diperlukannya analisis dengan metode docking molekuler *in silico* untuk melihat aktivitas antikanker dari kedua senyawa tersebut (Coleman *et al.*, 2021 dalam Amaliyah & Hasan, 2023).

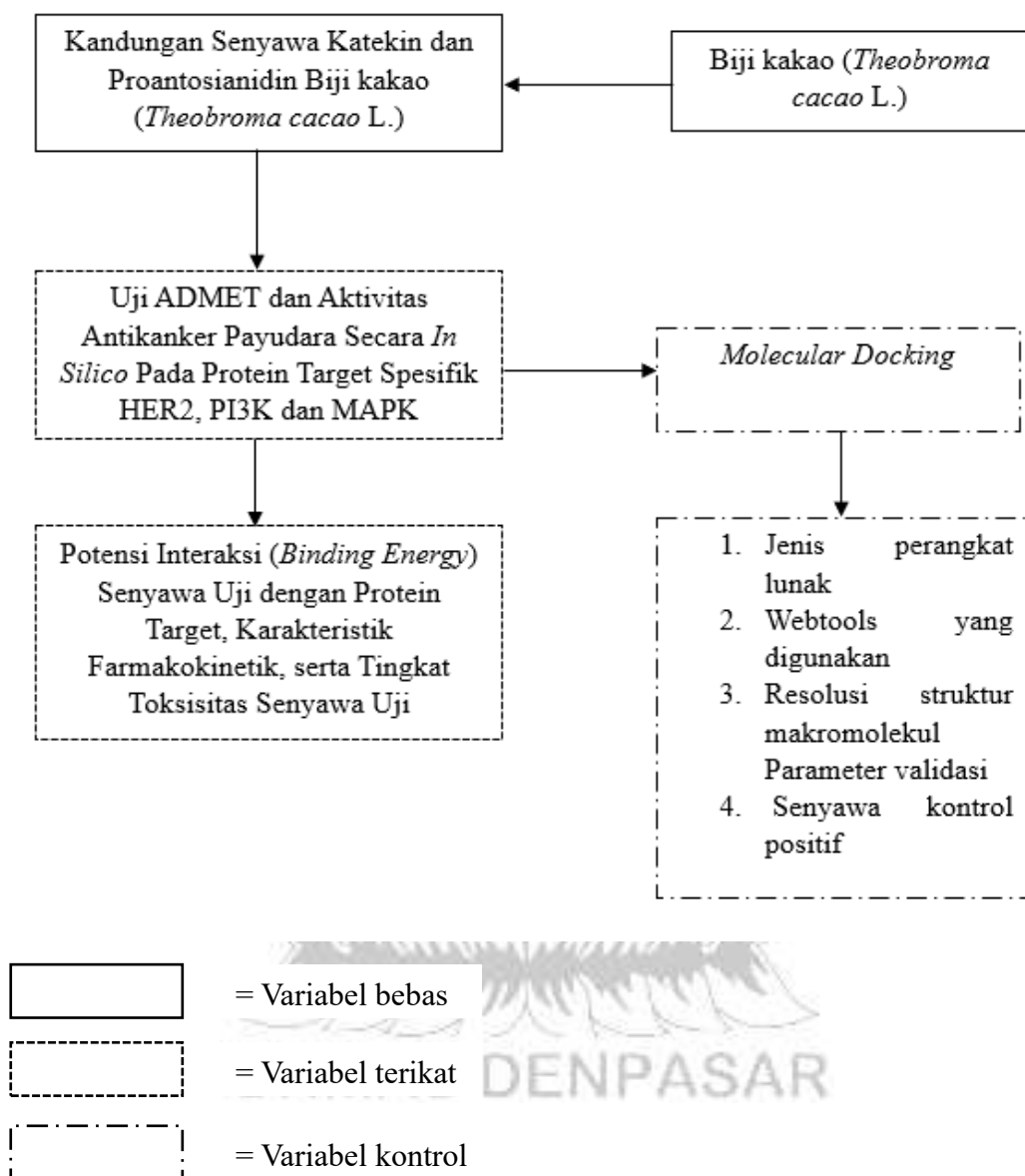
Metode docking molekuler *in silico* dilakukan untuk melihat aktivitas antikanker dari senyawa katekin dan proantosianidin yang terdapat dalam biji kakao dengan menggunakan target reseptor HER2, MAPK, dan PI3K yang diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB). Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka perlu dilakukan pengujian senyawa proantosianidin sebagai kandidat antikanker payudara dengan menargetkan reseptor HER2 serta jalur pensinyalan MAPK dan PI3K sebelum dilakukan uji *in vitro* maupun *in vivo*.

### 2.13 Kerangka Teori



Gambar 2. 6 Kerangka Teori

## 2.14 Kerangka Konseptual



Gambar 2. 7 Kerangka Konseptual

### 2.15 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini meliputi:

1. Diduga senyawa katekin dari biji kakao (*Theobroma cacao L.*) dapat berikatan kuat terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK yang berperan dalam kanker payudara.
2. Diduga senyawa katekin memiliki profil farmakokinetik (ADME) yang baik dengan toksisitas rendah secara *in silico*.
3. Diduga senyawa proantosianidin dari biji kakao (*Theobroma cacao L.*) dapat berikatan kuat terhadap reseptor HER2, PI3K, dan MAPK yang berperan dalam kanker payudara.
4. Diduga senyawa proantosianidin memiliki profil farmakokinetik (ADME) yang baik dengan toksisitas rendah secara *in silico*.

