

**STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN SENYAWA DERIVAT
ANDROGRAFOLID TERHADAP RESEPTOR
KANKER PAYUDARA**

SKRIPSI

**ANGGITA NOVIANA ZAHRA
A211083**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

**STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN SENYAWA DERIVAT
ANDROGRAFOLID TERHADAP RESEPTOR
KANKER PAYUDARA**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**ANGGITA NOVIANA ZAHRA
A211083**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

**STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN SENYAWA DERIVAT
ANDROGRAFOLID TERHADAP RESEPTOR
KANKER PAYUDARA**

**ANGGITA NOVIANA ZAHRA
A211083**

Juli, 2025

Disetujui oleh:

Pembimbing



Dr. Syarif Hamdani, M.Si

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Skripsi ini saya persembahkan untuk orang yang paling saya cintai, Papah dan Mamah. Terima kasih atas segala doa, dukungan, dan pengorbanan yang tidak pernah henti sejak awal hingga saya bisa sampai di titik ini. Terima kasih telah menjadi tempat saya berpulang dan sumber kekuatan di setiap langkah yang sulit. Semoga Allah senantiasa menjaga kesehatan dan umur panjang Papah dan Mamah, agar dapat menyaksikan anak kalian terus bertumbuh menjadi pribadi yang lebih baik, seperti yang selalu kalian doakan.

ABSTRAK

Andrografolid merupakan senyawa aktif dari tanaman sambiloto yang telah diketahui memiliki aktivitas antikanker, termasuk terhadap kanker payudara. Dalam upaya mengeksplorasi peningkatan potensinya, dilakukan modifikasi struktur terhadap andrografolid menjadi tiga senyawa derivat, yaitu 3,14,19-triasetil andrografolid, 3,14,19-tripropionil andrografolid, dan 14-metoksi andrografolid. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi aktivitas antikanker payudara dari senyawa derivat tersebut melalui pendekatan *in silico* dengan metode penambatan molekul terhadap tujuh reseptor target kanker payudara, yaitu ER- α , *human* progesteron, HER-2, sitokrom P450 aromatase, PD-L1, FGFRs, dan IGF-1R. Preparasi reseptor dan ligan dilakukan menggunakan program Biovia Discovery Studio, selanjutnya validasi metode dan penambatan terhadap senyawa uji menggunakan program AutoDockTools. Hasil validasi menunjukkan nilai RMSD < 2 Å, yang menandakan metode dan parameter yang digunakan valid. Hasil penambatan menunjukkan senyawa 3,14,19-triasetil andrografolid yang memiliki afinitas yang tinggi (-12,14 kcal/mol; 1,26 nM) serta membentuk interaksi dengan residu penting pada reseptor progesteron dan sitokrom P450 aromatase. Senyawa 3,14,19-tripropionil andrografolid juga menunjukkan afinitas tinggi terhadap reseptor sitokrom P450 aromatase (-10,58 kcal/mol; 17,58 nM). Sementara itu, senyawa 14-metoksi menunjukkan afinitas lebih rendah dibanding ligan standar. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa 3,14,19-triasetil andrografolid dan 3,14,19-tripropionil andrografolid memiliki potensi aktivitas antikanker payudara terutama pada reseptor terkait hormon yaitu reseptor progesteron dan sitokrom P450 aromatase.

Kata Kunci: Andrografolid, Derivat, Kanker Payudara, Penambatan Molekuler.

ABSTRACT

Andrographolide was an active compound from the Sambiloto plant that had been reported to possess anticancer activity, including against breast cancer. To explore the possibility of enhancing its potency, structural modification was performed to obtain three derivatives, namely 3,14,19-triacetyl andrographolide, 3,14,19-tripropionyl andrographolide, and 14-methoxy andrographolide. This study aimed to evaluate their potential breast anticancer activity through an in silico molecular docking approach targeting seven breast cancer receptors, namely ER- α , human progesterone receptor, HER-2, cytochrome P450 aromatase, PD-L1, FGFRs, and IGF-1R. Receptor and ligand preparation was performed using Biovia Discovery Studio, followed by method validation and docking of the test compounds using AutoDockTools. Validation yielded RMSD values $<2 \text{ \AA}$, confirming the validity of the methods and parameters. Docking results revealed that 3,14,19-triacetyl andrographolide exhibited high affinity (-12.14 kcal/mol ; 1.26 nM) and formed interactions with key residues in the progesterone receptor and cytochrome P450 aromatase. The 3,14,19-tripropionyl andrographolide also exhibited high affinity toward cytochrome P450 aromatase (-10.58 kcal/mol ; 17.58 nM). Meanwhile, 14-methoxy andrographolide showed lower affinity compared to the standard ligand. These findings indicated that 3,14,19-triacetyl andrographolide and 3,14,19-tripropionyl andrographolide possessed potential breast anticancer activity, particularly on hormone-related receptors, namely the progesterone receptor and cytochrome P450 aromatase.

Keywords: *Andrographolide, Derivative, Breast Cancer, Molecular Docking.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur dipanjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, berkah, dan ridho-Nya sehingga penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “**Studi *In Silico* Penambatan Senyawa Derivat Andrografolid Terhadap Reseptor Kanker Payudara**” dapat diselesaikan di bawah bimbingan Dr. Syarif Hamdani, M.Si. dan Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Pada kesempatan ini, penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Hesti Riasari, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Himalaya Wana Kelana M.pd selaku Dosen Wali atas bimbingan dan arahnya selama masa studi,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Bapak Toni Suyitno, Ibu Nenden Sri Mulyati dan Bima Prakoso selaku keluarga atas doa, dukungan moral maupun material, serta semangat yang tak henti diberikan sepanjang perjalanan pendidikan,
7. Alm. Dewi Sondari, Cinta Anandita dan Nadya Safira selaku saudara sekaligus sahabat terdekat yang selalu memberikan dukungan,
8. Sahabat-sahabat terdekat: Neng Elinnia Alsrilani, Nur Viani Febriawati, Meldhy Sesilya, Rika Septiani, Aida Rizky, Rengganis Puspita Sari, Susan Septiani, dan Fauzia Nurul Izzah atas segala bantuan, dukungan, dan kebersamaan selama masa perkuliahan dan penyusunan tugas akhir,
9. Member grup Seventeen: Choi Seungcheol (S.Coups), Yoon Jeonghan, Hong Joshua, Hoshi, Woozi, Moon Junhui, Jeon Wonwoo, Kim Mingyu, Seo Myungho (The8), Lee Dokyeom, Vernon, Boo Seungkwan, dan Lee Chan (Dino), yang secara tidak langsung memberikan inspirasi, semangat, dan hiburan melalui karya dan konten-konten positif selama proses penelitian dan penulisan skripsi,
10. Serta seluruh rekan-rekan angkatan 2021 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi

perbaikan di masa mendatang. Semoga tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi pihak yang membutuhkan dan menjadi kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Bandung, Juli 2025
Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Andrografolid	4
2.2 Kanker Payudara	6
2.3 Jalur Transduksi Sinyal Kanker Payudara.....	7
2.3.1 Jalur MAPK.....	7
2.3.2 Jalur PI3K/AKT/mTOR	8
2.3.3 Jalur Wnt	10
2.3.4 Jalur JAK/STAT	11
2.4 Reseptor Terkait Kanker Payudara.....	11
2.4.1 Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron.....	11
2.4.2 Reseptor HER-2.....	13
2.4.3 Reseptor Sitokrom P450 Aromatase	14
2.4.4 Reseptor PD-1/PD-L1	15
2.4.5 Reseptor FGFR	17
2.4.6 Reseptor IGF-1R.....	18
2.5 Penambatan Molekul.....	19
2.6 IBM RXN.....	20
BAB III TATA KERJA	21
3.1 Alat.....	21
3.2 Bahan.....	21
3.2.1 Senyawa Uji	21
3.2.2 Reseptor Target dan Ligan Standar	22

3.3	Metode Penelitian.....	24
3.3.1	Preparasi Reseptor.....	24
3.3.2	Preparasi Ligan.....	25
3.3.3	Validasi Metode Penambatan Molekul.....	25
3.3.4	Penambatan Molekul Senyawa Uji Terhadap Reseptor	25
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1	Preparasi Reseptor dan Ligan.....	27
4.2	Validasi Metode	31
4.3	Analisis Hasil Penambatan Senyawa Uji Terhadap Reseptor ..	32
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	53
5.1	Simpulan.....	53
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya	53
	DAFTAR PUSTAKA.....	54
	LAMPIRAN	61

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Struktur Senyawa Uji.....	21
3.2 Struktur Reseptor dan Ligan Standar.....	22
4.1 Hasil Validasi Metode.....	31
4.2 Hasil Penambatan Senyawa 3,14,19-Triasetil Andrografolid.....	32
4.3 Hasil Penambatan Senyawa 3,14,19-Tripropionil Andrografolid.....	40
4.4 Hasil Penambatan Senyawa 14-Metoksi Andrografolid.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia Andrografolid.....	4
2.2 Modifikasi Struktur Andrografolid.....	5
2.3 Skema Jalur Pensinyalan MAPK.....	8
2.4 Skema Jalur Pensinyalan PI3k.....	9
2.5 Skema Jalur Pensinyalan mTOR.....	9
2.6 Skema Jalur Pensinyalan Wnt.....	10
2.7 Skema Jalur Pensinyalan JAK/STAT.....	11
2.8 Jalur Sinyal Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron.....	12
2.9 Jalur Pensinyalan HER-2.....	14
2.10 Jalur Metabolisme Asam Arakidonat melalui Enzim CYP.....	15
2.11 Jalur Pensinyalan PD-1/PD-L1.....	16
2.12 Jalur Pensinyalan FGFR.....	17
2.13 Jalur Pensinyalan IGF-1R.....	18
4.1 Hasil Preparasi Reseptor dan Ligan Standar.....	28
4.2 Hasil Modifikasi Struktur Senyawa Uji.....	29
4.3 Hasil Preparasi Ligan Uji.....	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Reseptor dan Ligan.....	61
2. Hasil Skor Afinitas Penambatan Molekuler	63
3. Alur Proses Penambatan Molekul.....	69

DAFTAR PUSTAKA

- Abidin, Z. (2018). 'Peran Jalur Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) dalam Resistensi Kemoterapi pada Kanker', *Qanun Medika*, 2(1), pp. 80–90.
- Adiguna, S. P., Panggabean, J. A., Atikana, A., Untari, F., Izzati, F., Bayu, A., Rosyidah, A., Rahmawati, S. I., & Putra, M. Y. (2021). 'Antiviral Activities of Andrographolide and Its Derivatives: Mechanism of Action and Delivery System', *Pharmaceuticals*, 14, pp. 1–20.
- Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B. C., Zou, H., Snell, G., Jennings, A., Iwamoto, K., Habuka, N., Hirokawa, A., Ishikawa, T., Tanaka, T., Miki, H., Ohta, Y., & Sogabe, S. (2011). 'Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein', *Journal of Biological Chemistry*, 286(21), pp. 18756–18765
- Ahmad, I., Iwata, T., & Leung, H. Y. (2012). 'Mechanisms of FGFR-mediated Carcinogenesis', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, pp. 850–860.
- Akinleye, A., Avvaru, P., Furqan, M., Song, Y., & Liu, D. (2013). 'Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer Therapeutics', *Journal of Hematology and Oncology*, 6(1), pp. 1–17.
- Alamri, A., Rauf, A., Khalil, A. A., Alghamdi, A., Alafnan, A., Alshammari, A., Alshammari, F., Malik, J. A., & Anwar, S. (2021). In Silico Screening of Marine Compounds as an Emerging and Promising Approach against Estrogen Receptor Alpha-Positive Breast Cancer. *BioMed Research International*, 2021, 1–7.
- American Cancer Society. (2019). 'Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020', American Cancer Society, Inc.
- Anggraito Yustinus Ulung, Susanti, R., Iswari, R. sri, Yuniastuti, A., Lisdiana, WH Nurhaningsih, Habibah, N. A., & Bintari, S. H. (2018). 'Metabolit Sekunder dari Tanaman: Aplikasi dan Produksi', Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
- Arba, M., Aslikah, N., & Yanuar, A. (2020). 'Insight on Estrogen Receptor Alpha Modulator from Indonesian Herbal Database: An in-silico analysis', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 17(2), pp. 343–351.
- Arsianti, A. (2023). 'Modernisasi Kimia Medisinal: Inovasi Rekayasa Struktur Molekul Berbasis Sintesis Kimia untuk Mendukung Penemuan dan Pengembangan Obat Baru di Indonesia', UI Publishing.
- Astriany, D., Baroroh, U., & Umam, K. (2024). 'Molecular Docking of Brazilin from Secang Wood Plant (*Caesalpinia sappan* L.) as an Anti-Breast Cancer', *Al Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia Dan Terapan*, 11(1), pp. 68–76.
- Azizah, N., Safithri, M., Bintang, M., Kurniasih, R., Biokimia, P. S., Matematika, F., Ilmu, D., Alam, P., Bogor, P., Tanjung, J., & Dramaga, G. B. (2023). Inhibisi

- Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Lipase Pankreas Sebagai Antiobesitas Secara In Silico. *Pharmamedica Journal*, 8(2), 122–129.
- Braicu, C., Buse, M., Busuioc, C., Drula, R., Gulei, D., Raduly, L., Rusu, A., Irimie, A., Atanasov, A. G., Slaby, O., Ionescu, C., & Berindan-Neagoe, I. (2019). ‘A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer’, *Cancers*, 11, pp. 1-25.
- Brown, K. K., & Toker, A. (2015). ‘The Phosphoinositide 3-kinase Pathway and Therapy Resistance in Cancer’, *F1000Prime Reports*, 7(13), pp. 1–8.
- Chen, T., Shu, X., Zhou, H., Beckford, F. A., & Misir, M. (2023). ‘Algorithm Selection for Protein–Ligand Docking: Strategies and Analysis on ACE’, *Scientific Reports*, 13, pp. 1-15.
- Cordova, E., & Minden, A. (2020). ‘Signaling Pathways Downstream to Receptor Tyrosine Kinases: Targets for Cancer Treatment’, *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 6, pp. 1–19.
- Danish Rizvi, S. M., Shakil, S., & Haneef, M. (2013). ‘A Simple Click by Click Protocol to Perform Docking: Autodock 4.2 made Easy Non-Bioinformaticians’, *EXCLI Journal*, 12, pp. 831–857.
- Danishuddin, M., & Khan, A. U. (2015). ‘Structure Based Virtual Screening to Discover Putative Drug Candidates: Necessary Considerations and Successful case studies’, *Methods*, 71, pp. 135–145.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). ‘Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer’, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 6(2), pp. 65–76.
- Dourado, J. de A. E., Lopes, S. Q., Jimenez, D. E. Q., Ramos, R. S., & Ferreira, I. M. (2025). Identification of Novel Progesterone Receptor (PR) Inhibitors (Homo sapiens) from Metabolites of Biotransformation Fungal: A Bioinformatics Approach. *Pharmaceuticals*, 18(2), 1–14.
- Ekyalongo, R. C., & Yee, D. (2017). ‘Revisiting the IGF-1R as a Breast Cancer Target’, *Npj Precision Oncology*, 1, pp. 1–14.
- Fauziah, A., Fatharani, A., Nurawaliah, C. M., Rivianto, F. A., Sakina, I. V., Rahmawati, M., & Nurfadhila, L. (2023). ‘Molecular Docking of Compound with Potential as Anti-breast Cancer: Literature Review’, *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2), pp. 416–427.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). ‘Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies’, *Molecules*, 20, 13384–13421.
- Fu, D., Hu, Z., Xu, X., Dai, X., & Liu, Z. (2022). ‘Key signal transduction pathways and crosstalk in cancer: Biological and therapeutic opportunities’, *Translational Oncology*, 26, pp. 1–7.

- Gholam, G. M. (2022). 'Molecular Docking of The Bioactive Compound Ocimum sanctum as an Inhibitor of Sap 1 Candida albicans', *Sasambo Journal of Pharmacy*, 3(1), pp. 18–24.
- Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., & Pangborn, W. (2009). 'Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase'. *Nature*, 457(7226), 219–223.
- Guedes, I. A., Pereira, F. S. S., & Dardenne, L. E. (2018). 'Empirical Scoring Functions for Structure-Based Virtual Screening: Applications, Critical Aspects, and Challenges', *Frontiers in Pharmacology*, 9, pp. 1–18.
- Guzik, K., Tomala, M., Muszak, D., Konieczny, M., Hec, A., Błaszkiwicz, U., Pustuła, M., Butera, R., Dömling, A., & Holak, T. A. (2019). 'Development of the inhibitors that target the PD-1/PD-L1 interaction—a brief look at progress on small molecules, peptides and macrocycles', *Molecules*, 24, pp. 10–11.
- Guzik, K., Zak, K. M., Grudnik, P., Magiera, K., Musielak, B., Törner, R., Skalniak, L., Dömling, A., Dubin, G., & Holak, T. A. (2017). 'Small-Molecule Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Interaction via Transiently Induced Protein States and Dimerization of PD-L1', *Journal of Medicinal Chemistry*, 60, pp. 5857–5867.
- Hakiki, A., Banjarmasin, M., & Selatan, K. (2024). 'Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α ', *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2), pp. 195–212.
- Han, Y., Liu, D., & Li, L. (2020). 'PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer', *Am J Cancer Res*, 10(3), pp. 727–742.
- Ianza, A., Sirico, M., Bernocchi, O., & Generali, D. (2021). 'Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, pp. 1–9.
- Imelda, & Putri, R. A. (2020). Optimalisasi Struktur π -Konjugasi Pada Zat Warna Organik Tipe D- π -A. *Journal of Research and Education Chemistry*, 2(2), 61–72.
- Jayakumar, T., Hsieh, C. Y., Lee, J. J., & Sheu, J. R. (2013). 'Experimental and clinical Pharmacology of Andrographis paniculata and Its Major Bioactive Phytoconstituent Andrographolide', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, pp. 1–16.
- Koban, M. A., Sri Rahayu Lestari, & Frida Kunti Setiowati. (2022). Analisis In Silico Naringenin dari Umbi Akar Batu (*Gerrardanthus macrorhizus* Harv.ex Benth. & Hook.f.) sebagai Antitusif terhadap Reseptor N-methyl-D-aspartate. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 7(3), 172–182.
- Krook, M. A., Reeser, J. W., Ernst, G., Barker, H., Wilberding, M., Li, G., Chen, H. Z., & Roychowdhury, S. (2021). 'Fibroblast Growth Factor Receptors in Cancer: Genetic Alterations, Diagnostics, Therapeutic Targets and Mechanisms of Resistance', *British Journal of Cancer*, 124, pp. 880–892.

- Kumar, S., Chatterjee, M., Ghosh, P., Ganguly, K. K., Basu, M., & Ghosh, M. K. (2023). 'Targeting PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy: An Effective Strategy for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients', *Genes and Diseases*, 10, pp. 1318–1350.
- Laksmiani, N. P. L., Widiastari, M. I., & Reynaldi, K. R. (2017). 'Skrining Potensi Andrografolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F.) Ness.) sebagai Antikanker Payudara secara In Silico', *Journal Farmasi Udayana*, 6(1), pp. 50–54.
- Lesuisse, D., Mauger, J., Nemecek, C., Maignan, S., Boiziau, J., Harlow, G., Hittinger, A., Ruf, S., Strobel, H., Nair, A., Ritter, K., Malleron, J. L., Dagallier, A., El-Ahmad, Y., Guilloteau, J. P., Guizani, H., Bouchard, H., & Venot, C. (2011). 'Discovery of the first non-ATP competitive IGF-1R kinase inhibitors: Advantages in comparison with competitive inhibitors', *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(8), pp. 2224–2228.
- Li, L., Yue, G. G. L., Lee, J. K. M., Wong, E. C. W., Fung, K. P., Yu, J., Lau, C. B. S., & Chiu, P. W. Y. (2017). 'The Adjuvant Value of *Andrographis paniculata* in Metastatic Esophageal Cancer Treatment - from Preclinical Perspectives', *Scientific Reports*, 7, pp. 1–14.
- Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., & Mao, X. (2022). 'The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer', *Drug Design, Development and Therapy*, 16, pp. 305–314.
- Lu, H., Guo, Y., Gupta, G., & Tian, X. (2019). 'Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK): New Insights in Breast Cancer', *Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology*, 38(1), pp. 51–59.
- Luo, B., Yan, D., Yan, H., & Yuan, J. (2021). 'Cytochrome P450: Implications for Human Breast Cancer (Review)', *Oncology Letters*, 22, pp. 1–9.
- MacDonald, B. T., Tamai, K., & He, X. (2009). 'Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases', *Developmental Cell*, 17(1), pp. 9–26.
- Messaoudi, O., Sudarman, E., Patel, C., Bendahou, M., & Wink, J. (2022). Metabolic Profile, Biotransformation, Docking Studies and Molecular Dynamics Simulations of Bioactive Compounds Secreted by CG3 Strain. *Antibiotics*, 11, 1–18.
- Messire, G., Rollin, P., Gillaizeau, I., & Berteina-Raboin, S. (2024). 'Synthetic Modifications of Andrographolide Targeting New Potential Anticancer Drug Candidates: A Comprehensive Overview', *Molecules*, 29, pp. 1–21.
- Mokhosoev, I. M., Astakhov, D. V., Terentiev, A. A., & Moldogazieva, N. T. (2024). 'Human Cytochrome P450 Cancer-Related Metabolic Activities and Gene Polymorphisms: A Review', *Cells*, 13, pp. 1–37.
- Navid, S., Fan, C., Flores-Villanueva, P. O., Generali, D., & Li, Y. (2020). 'The fibroblast growth factor receptors in breast cancer: From oncogenesis to better treatments', *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 1–16.

- Nugroho, A. W., & Fauzi, A. (2024). Studi Docking Molekuler Senyawa Turunan Acetoxychavicol Acetat (ACA) Pada Protein Target ER-A, ER-B, dan HER-2 Sebagai Agen Sitotoksik. *Jurnal Farmasetis*, 13(3), 111–122.
- Oktaviana, M., & Nuzula, F. (2020). ‘Perbedaan Pengetahuan dan Praktik antara *Pre Post* Pendidikan Kesehatan dengan Metode Demonstrasi tentang Keterampilan Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) pada Mahasiswi Baru Akademi Kesehatan Rustida Krikilan Banyuwangi’, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Rustida*, 7(2), pp. 99–196.
- Paat, V. I., Aloanis, A. A., Najoran, J. M. J. (2025). ‘Molecular Docking of Cyclohexanone A as Anticancer’, *Fullerene Journal of Chemistry*, 10, pp. 26–33
- Porębska, N., Latko, M., Kucińska, M., Zakrzewska, M., Otlewski, J., & Opaliński, Ł. (2019). ‘Targeting Cellular Trafficking of Fibroblast Growth Factor Receptors as a Strategy for Selective Cancer Treatment’, *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), pp. 1–28.
- Prasetyo, N. F., Bodhi, W., Manampiring, A., & Budiarto, F. (2021). ‘Molecular Docking terhadap Senyawa Isoeuletherin dan Isoeuletherol sebagai Penghambat Pertumbuhan SARS-CoV-2’, *EBiomedik*, 9(1), pp. 101–106.
- Puratchikody, A., Sriram, D., Umamaheswari, A., & Irfan, N. (2016). 3-D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chemistry Central Journal*, 10(1).
- Putri, T. Z. A. D., Findrayani, R. P., Isrul, M., & Lolok, N. (2024). Studi Molecular Docking Senyawa Kimia Dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(4), 225–233.
- Rahma Amtiria, H., Khairun, D., & Berawi, N. (2018). ‘Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 pada Kanker Payudara’, *J Agromedicine Unila*, 5(2), pp. 644–647.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2019). ‘Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Kuersetin terhadap Kanker Payudara secara In Silico’, *Journal of Chemistry*, 13(2), pp. 180–184.
- Rizka, A., Khalilul Akbar, M., & Putri, N. A. (2022). ‘Carcinoma Mammae Sinistra T4bN2M1 Metastasis Pleura’, *AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*, 8(1), pp. 23–31.
- Rizqy Prabhata, W., Nisaa Mardhiyah, C., & Anam, K. (2024). ‘Studi Penambatan Molekul dan HKSA Senyawa Turunan N-Fenil N-Fenilasetil Thiourea dengan Substituen Halogen Sebagai Inhibitor VEGFR2’, *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 4, pp. 154–163.
- Saputra Liambo, I., Frisithady, A., & Hajrul Malaka, M. (2022). ‘Review: Patofisiologi, Epidemiologi, dan Lini Sel Kanker Payudara’, *Pharmauho*, 8(1), pp. 17–22.

- Sever, R., & Brugge, J. S. (2015). 'Signal Transduction in Cancer', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5, pp. 1–21.
- Shahab, M., Ziyu, P., Waqas, M., Zheng, G., Bin Jardan, Y. A., Fentahun Wondmie, G., & Bouhrhia, M. (2024). Targeting Human Progesterone Receptor (PR), Through Pharmacophore-based Screening and Molecular Simulation Revealed Potent Inhibitors Against Breast Cancer. *Scientific Reports*, 14(1), 1–16.
- Shaharudin, N. S., Surindar Singh, G. K., Kek, T., & Sultan, S. (2024). 'Targeting Signaling Pathways with Andrographolide in Cancer Therapy (Review)', *Molecular and Clinical Oncology*, 21(81), pp. 1–16.
- Sharma, A., & Yennamalli, R. M. (2023). 'Docking Strategies', *Basic Biotechniques for Bioprocess and Bioentrepreneurship*, pp. 243–258.
- Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). 'The Structural Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and the Antagonism of This Interaction by Tamoxifen', *Cell*, 95, pp. 927–937.
- Siswandono. (2016). '*Kimia Medisinal 1 Edisi 2 (II)*', Airlangga University Press.
- Soni, U. K., Jenny, L., & Hegde, R. S. (2023). 'IGF-1R targeting in cancer – does sub-cellular localization matter?', *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 42(1), pp. 1-12.
- Suhandi, C. (2021). 'Review: Sistem Penghantaran Obat Tertarget Epidermal Growth Factor Receptor pada Kanker Payudara', *Majalah Farmasetika*, 6(4), pp. 344–358.
- Suherlan, S., Rohayah, R., & Fakhri, T. M. (2021). 'Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) secara In Silico', *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), pp. 39–50.
- Tanos, T., Roji, L. J., Echeverria, P., & Brisken, C. (2012). 'ER and PR Signaling Nodes during Mammary Gland Development', *Breast Cancer Research*, 14, pp. 1–12.
- Tohkayomatee, R., Reabroi, S., Tungmunthum, D., Parichatikanond, W., & Pinthong, D. (2022). 'Andrographolide Exhibits Anticancer Activity against Breast Cancer Cells (MCF-7 and MDA-MB-231 Cells) through Suppressing Cell Proliferation and Inducing Cell Apoptosis via Inactivation of ER- α Receptor and PI3K/AKT/mTOR Signaling', *Molecules*, 27, pp. 1–20.
- Tucker, J. A., Klein, T., Breed, J., Breeze, A. L., Overman, R., Phillips, C., & Norman, R. A. (2014). 'Structural Insights into FGFR Kinase Isoform Selectivity: Diverse Binding Modes of AZD4547 and Ponatinib in Complex with FGFR1 and FGFR4', *Structure*, 22(12), pp. 1–11.
- Varakumar, P., Rajagopal, K., Aparna, B., Raman, K., Byran, G., Gonçalves Lima, C. M., Rashid, S., Nafady, M. H., Emran, T. Bin, & Wybraniec, S. (2023). 'Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review', *Molecules*, 28(1).

- Vora, L. K., Gholap, A. D., Jetha, K., Thakur, R. R. S., Solanki, H. K., & Chavda, V. P. (2023). 'Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design', *Pharmaceutics*, 15(7) pp. 10.
- Wahyudin, G. G., Sugiarto, S., & Marindawati, M. (2022). 'Karakteristik Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Reseptor Epidermal Manusia – 2 Uji pada Grading Histologi Karsinoma Payudara RS Pusat Pertamina Jakarta Tahun 2015 – 2020', *Muhammadiyah Journal of Midwifery*, 3(2), pp. 44–52.
- Williams, S. P., & Sigler, P. B. (1988). 'Atomic Structure of Progesterone Complexed with its Receptor', *Nature*, 333, 392–395.
- World Health Organization. (2022). *Global Cancer Observatory*. International Agency for Research on Cancer.
- Zhang, Y., Mou, G. Z., Li, T. Z., Xu, W. T., Zhang, T., Xue, H., Zuo, W. B., Li, Y. N., Luo, Y. H., & Jin, C. H. (2021). 'PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Malignant Tumor Based on Monotherapy and Combined Treatment Research', *Technology in Cancer Research and Treatment*, 20, pp. 1–9.