

**ANALISIS NETWORK PHARMACOLOGY SENYAWA METABOLIT
SEKUNDER TUMBUHAN BENALU KOPI (*Loranthus ferrugineus* Roxb.ex
Jack Danser) PADA PENYAKIT KANKER PAYUDARA**

Nur Aira Juwita¹, Wawan Sujarwo², Dinda Rizka Manurung³

Universitas Sumatera Utara^{1,3}, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)²
nurairajuwita@usu.ac.id¹, wawansujarwo@gmail.com², dindarm2701@gmail.com³

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa metabolit benalu kopi sebagai agen antikanker payudara melalui pendekatan *network pharmacology*. Metode yang digunakan dimulai dari studi literatur dan basis data PubChem. Seleksi kelayakan senyawa dilakukan dengan SwissADME menggunakan kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Prediksi target protein dilakukan melalui *SwissTargetPrediction*, sedangkan data target kanker payudara diperoleh dari *GeneCards* dan *OMIM*. Interaksi protein-protein dianalisis dengan *STRING* dan divisualisasikan menggunakan *Cytoscape*. Interaksi senyawa-protein dianalisis melalui *STITCH*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak sembilan senyawa metabolit dari benalu kopi memenuhi kriteria farmakokinetik, dengan lima senyawa utama yang menunjukkan potensi antikanker yaitu *quercetin*, *oleic acid*, *linoleic acid*, *GCG*, dan *PPARA*. Analisis jejaring interaksi protein mengidentifikasi lima protein target yaitu *IL6*, *TNF*, *AKT1*, *PTGS2*, dan *ESR1*. Interaksi senyawa-protein menunjukkan potensi multitarget dalam modulasi jalur molekuler terkait kanker payudara. Pendekatan *network pharmacology* memberikan gambaran sistemik terhadap hubungan senyawa alami dengan target protein kanker, dan mendukung eksplorasi benalu kopi sebagai kandidat fitofarmaka antikanker.

Kata Kunci: Kanker Payudara, *Loranthus ferrugineus*, *Network Pharmacology*

ABSTRACT

This study aims to evaluate the potential of coffee bean metabolite compounds as breast anticancer agents through a network pharmacology approach. The method used starts from literature study and PubChem database. Selection of compound eligibility was carried out with SwissADME using Lipinski's Rule of Five criteria. Protein target prediction was done through SwissTargetPrediction, while breast cancer target data was obtained from GeneCards and OMIM. Protein-protein interactions were analyzed with STRING and visualized using Cytoscape. Compound-protein interactions were analyzed through STITCH. The results showed that nine metabolite compounds from coffee bean met the pharmacokinetic criteria, with five main compounds showing anticancer potential is quercetin, oleic acid, linoleic acid, GCG, and PPARA. Protein interaction network analysis identified

five central target proteins: IL6, TNF, AKT1, PTGS2, and ESRI. The compound-protein interactions suggest multitarget potential in the modulation of breast cancer-related molecular pathways.

Keywords: *Breast Cancer, Loranthus ferrugineus, Network Pharmacology*

PENDAHULUAN

Kanker payudara terus menjadi salah satu penyakit onkologis paling dominan yang mengancam kesehatan perempuan secara global (Bianchini et al., 2016). Berdasarkan laporan epidemiologi dalam dekade terakhir, jutaan kasus baru muncul setiap tahun, dengan persentase 22% dari seluruh kasus baru kanker pada perempuan dan menjadi urutan kedua sebagai penyebab kematian terkait kanker setelah kanker paru (Sun et al., 2017). Angka kejadian kanker payudara tertinggi terdapat pada usia 40–49 tahun, sedangkan untuk usia di bawah 35 tahun insidennya hanya kurang dari 5%. Kanker payudara pada pria jarang terjadi dan dihitung sebanyak 1% dari seluruh kasus kanker payudara (Margolese et al., 2019).

Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020, terdapat lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker payudara dan sekitar 685.000 kematian yang terjadi secara global, dengan angka kejadian yang terus meningkat setiap tahunnya. Di Indonesia, kanker payudara menempati peringkat pertama dalam prevalensi kasus kanker pada wanita, sehingga menjadi masalah kesehatan masyarakat yang mendesak untuk ditangani melalui berbagai pendekatan terapeutik (Cancer, 2024; WHO, 2023).

Kanker payudara merupakan pertumbuhan ganas suatu neoplasma yang berasal dari sel-sel epitelial kelenjar mammae, terutama yang terletak pada sistem duktal atau duktus laktiferus (Naushafira et al., 2022). Patogenesis kanker payudara melibatkan proses *multistage carcinogenesis*, yang meliputi inisiasi dan progresi dari tumor yang terjadi akibat kerusakan DNA akibat faktor genetik maupun lingkungan (Feng et al., 2018; Xiong et al., 2025).

Resistensi terhadap obat kanker merupakan tantangan utama dalam pengobatan kanker payudara. Sekitar 50% pasien dengan kanker payudara mengalami resistensi intrinsik atau terakuisisi (Kinnel et al., 2023). Penyebab utama resistensi adalah penurunan akumulasi obat dalam sel kanker akibat ekspresi berlebih dari transporter seperti P-gp (ABCB1), MRP1, dan BCRP (ABCG2) yang memompa obat keluar sel (Verma et al., 2024).

Meningkatnya kesadaran akan efek samping jangka panjang dari obat sintesis, resistensi terhadap terapi konvensional, dan biaya pengobatan yang relatif tinggi menjadikan penderita beralih kepada pengobatan menggunakan bahan alam (Atanasov et al., 2021). Oleh karena itu, eksplorasi tanaman obat sebagai alternatif terapeutik menjadi suatu kebutuhan mendesak, terutama dalam konteks penyakit kronis dan degeneratif seperti kanker, termasuk kanker payudara (Newman & Cragg, 2020). Menurut WHO (2023), lebih dari 80% populasi di negara

berkembang masih mengandalkan pengobatan tradisional untuk kebutuhan kesehatan dasar.

Indonesia memiliki tidak kurang dari 30.000 spesies tumbuhan yang ada di hutan tropis sehingga menjadikannya negara dengan keanekaragaman hayati hutan terkaya di dunia dan dianggap sebagai negara dengan megabiodiversitas (Atanasov et al., 2021). Tumbuhan Indonesia diperkirakan memiliki 25% dari spesies tumbuhan berbunga dan 40% merupakan tumbuhan endemik atau tumbuhan asli Indonesia (Malik et al., 2020). Maka dari itu, satu solusi yang menjanjikan adalah pemanfaatan tumbuhan obat tradisional, salah satunya tumbuhan yang berpotensi adalah benalu kopi (*Loranthus ferrugineus* Roxb. ex Jack Danser), melalui aplikasi *network pharmacology*.

Berbagai studi menunjukkan bahwa *L. ferrugineus* mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, saponin, dan fenolik yang berperan sebagai antioksidan, imunomodulator, dan memiliki aktivitas antikanker potensial (Rehman et al., 2021). Potensi multitarget dari senyawa-senyawa tersebut menjadikan benalu kopi menarik untuk dikaji lebih dalam menggunakan pendekatan sistemik seperti *network pharmacology* (Mahfudz et al., 2022), yang mampu memetakan interaksi kompleks antara senyawa aktif dan target biologis dalam tubuh (Dillasamola et al., 2015).

Benalu kopi (*Loranthus ferrugineus* Roxb. ex Jack Danser) merupakan salah satu spesies benalu dari famili *Loranthaceae* yang memiliki persebaran geografis luas di wilayah tropis Asia (Lipinski, 2004). Tumbuhan ini secara alami ditemukan di kawasan Asia Selatan dan Asia Tenggara, meliputi negara-negara seperti India, Bangladesh, Sri Lanka, Myanmar, Thailand, Malaysia, Filipina, dan Indonesia (POWO, 2025). Di Indonesia, benalu kopi tumbuh liar di berbagai daerah yang memiliki pohon inang seperti kopi (*Coffea* spp.), mangga (*Mangifera indica*), dan jambu biji (*Psidium guajava*) (Ali & Ismail, 2015). Sebagai tumbuhan hemiparasit, *L. ferrugineus* tumbuh dengan menempel pada cabang pohon inang dan mengambil sebagian kebutuhan nutrisinya dari jaringan xilem pohon (Wang et al., 2020).



Gambar 1. Peta Persebaran Tumbuhan Benalu Kopi

Pesatnya perkembangan sains dan teknologi sangat membantu studi dan penelitian di bidang farmasi. Salah satu ilmu farmasi yang telah berkembang pesat selama beberapa dekade terakhir adalah kimia medisinal (Noor et al., 2022). Uji *in silico* termasuk salah satu cara untuk menemukan kandidat obat baru. Metode ini merupakan metode perkiraan kondisi dan situasi kehidupan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu, dengan tujuan meningkatkan efisiensi dalam penemuan obat baru (Setiani et al., 2024). Oleh karena itu, penggunaan *in silico* merupakan pengembangan yang banyak digunakan untuk memprediksi kandidat obat (Daina et al., 2019). *Network pharmacology* banyak digunakan sebagai metode analisis baru yang mengintegrasikan bioinformatika dengan farmakologi modern, untuk mengidentifikasi hubungan intrinsik antara fitokimia, target penyakit, dan patogenesis dari perspektif holistik (Sun et al., 2017).

Pemanfaatan tumbuhan obat tradisional, yaitu benalu kopi, masih sedikit dilakukan dalam pengobatan antikanker payudara (Bisht et al., 2024). Padahal, pemerintah maupun organisasi di bidang kesehatan telah melakukan berbagai upaya untuk mengatasi permasalahan ini. Pendekatan *network pharmacology* dalam konteks urgensi saat ini dapat membantu pengembangan obat yang lebih aman dan mengurangi efek samping yang sering dialami pasien kanker (Wu et al., 2022).

Dalam penelusuran beberapa literatur, belum terdapat penelitian yang secara khusus menggunakan pendekatan *network pharmacology* untuk mengeksplorasi senyawa bioaktif dari *Loranthus ferrugineus* terhadap kanker payudara. Studi sebelumnya telah menerapkan pendekatan serupa terhadap bahan alami lain atau tumbuhan tradisional seperti spirulina (Hassanin et al., 2024) dan *Nigella sativa* (Arif et al., 2024) namun belum ada yang fokus pada *L. ferrugineus*. Oleh karena itu, penelitian ini menawarkan kontribusi baru berupa pemetaan interaksi senyawa–target protein spesifik kanker payudara secara sistemik.

L. ferrugineus belum pernah dikaji menggunakan kerangka *network pharmacology* menjadikan penelitian ini menutup gap pengetahuan tersebut. Dengan demikian, kontribusi baru penelitian ini terletak pada pemetaan interaksi senyawa bioaktif *L. ferrugineus* dengan target protein kanker payudara secara komprehensif, sehingga mampu mengungkap potensi multitarget yang sebelumnya belum teridentifikasi melalui pendekatan eksperimental konvensional.

METODE PENELITIAN

Metodologi Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan data interaksi protein target penyakit kanker payudara dan tumbuhan benalu kopi. Data interaksi protein penyakit diambil dengan *web scraping* pada basis data OMIM (<https://www.omim.org/>). Data interaksi protein target tanaman diperoleh melalui proses pengambilan data senyawa aktif dengan metode data sekunder, yaitu dari Database *Plant of The World Online* (<https://powo.science.kew.org/>) dan IUCN Red List (<https://www.iucnredlist.org/>) untuk mengidentifikasi spesies, nama famili,

distribusi, dan status konservasinya. Selanjutnya dilakukan studi pustaka melalui Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect, dan PubChem. Data senyawa aktif tanaman yang diperoleh digunakan sebagai masukan pada basis data SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) untuk mendapatkan data interaksi protein target.

Akuisisi Data dan PPI

Target protein yang digunakan pada penelitian ini adalah protein yang berasosiasi dengan penyakit kanker payudara. Pengambilan data protein terkait kanker payudara dilakukan dengan pencarian melalui platform GeneCards. GeneCards merupakan basis data internasional terbesar untuk *Homo sapiens*, yang menyediakan data genetik, genomik, dan biologis terpadu untuk memfasilitasi studi kesehatan dan penyakit manusia. GeneCards memberikan skor dalam setiap korelasi antara gen kandidat dan penyakit (Tilburt & Kaptchuk, 2008). Ekstraksi data protein dan interaksi protein dilakukan dengan metode *web scraping* yang dikembangkan menggunakan bahasa pemrograman Python (Li et al., 2020). Pencarian basis data dilakukan dengan kata kunci “*cancer*” dan “*breast cancer*”.

Data senyawa aktif tumbuhan benalu kopi (*Loranthus ferrugineus* Roxb. ex Jack Danser) diperoleh dari data sekunder. Protein target dari setiap senyawa aktif tumbuhan tersebut diperoleh melalui basis data SwissTargetPrediction. Data UniProt ID dari setiap protein target diambil dan digabungkan. Data ini kemudian dijadikan masukan pada basis data STRING untuk mendapatkan data interaksi protein-protein (PPI). Data protein yang diperoleh pada proses akuisisi dimasukkan ke dalam aplikasi Cytoscape. Visualisasi data senyawa aktif penyakit dan tanaman digabungkan sehingga diperoleh interaksi protein-protein. Hasil gabungan data selanjutnya dipraproses untuk mendapatkan jejaring inti yang digunakan pada tahap *clustering*. Proses *clustering* dilakukan menggunakan plugin ClusterONE CytoCluster.

Perangkat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan memanfaatkan perangkat keras berupa komputer yang digunakan sebagai sarana utama pengolahan data dan analisis. Komputer tersebut dilengkapi dengan prosesor Intel® Core™ i3-7020U CPU @ 2.3 GHz yang mampu mendukung pemrosesan data dengan kecepatan memadai, RAM sebesar 4 GB yang berfungsi untuk menunjang kinerja multitasking, serta media penyimpanan solid state drive (SSD) berkapasitas 256 GB yang memberikan kecepatan akses data lebih tinggi dibandingkan media penyimpanan konvensional.

Selain perangkat keras, penelitian ini juga ditunjang oleh perangkat lunak yang berperan penting dalam proses analisis. Sistem operasi yang digunakan adalah Windows 10 Home Single Language 64-bit, yang menyediakan lingkungan kerja stabil serta kompatibilitas dengan berbagai perangkat lunak analisis bioinformatika. Untuk keperluan pemetaan dan analisis jaringan protein, digunakan *Cytoscape* versi

3.10.0, yaitu aplikasi open-source yang secara luas diaplikasikan dalam bidang biologi sistem untuk visualisasi interaksi molekuler serta integrasi data biologis dari berbagai sumber.

HASIL PENELITIAN

Data Senyawa Metabolit

Informasi mengenai senyawa metabolit yang terkandung dalam *Loranthus ferrugineus* Roxb. ex Jack Danser diperoleh dari data sekunder melalui studi tinjauan pustaka. Selanjutnya, data tersebut disaring menggunakan platform SwissADME guna mengevaluasi sifat farmakokinetik dan kelayakan penggunaan senyawa sebagai kandidat obat. Proses seleksi dilakukan dengan merujuk pada parameter *Lipinski's Rule of Five*, sehingga hanya senyawa yang memenuhi kriteria yang ditampilkan pada Tabel 1.

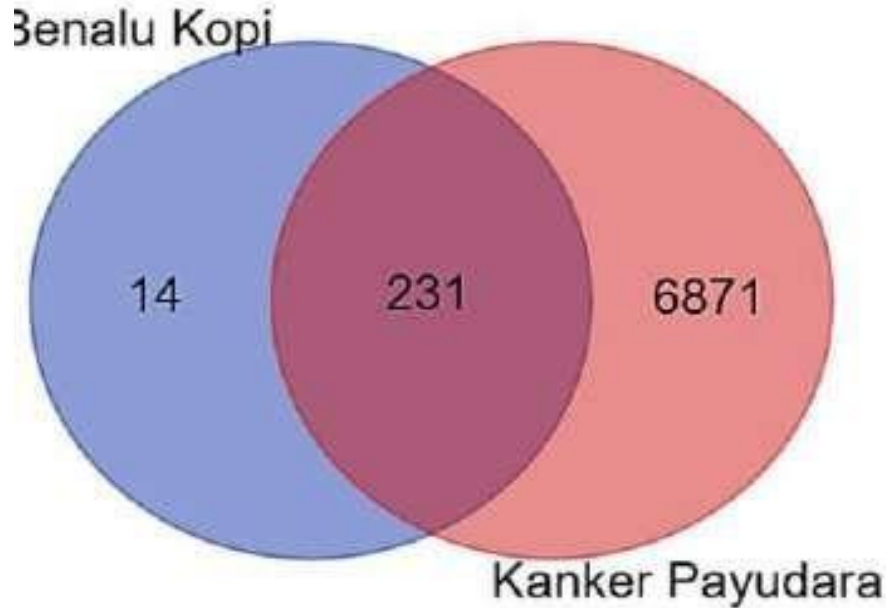
Tabel 1. Data Senyawa Metabolit

Senyawa Metabolit	SMILES	Rumus Kimia
Oleic acid	<chem>CCCCCCCC/C=C\CCCCCCCC(=O)O</chem>	C18H34O2
Linoleic acid	<chem>CCCCC/C=C/C=C\CCCCCCCC(=O)O</chem>	C18H32O2
Octadeca-8,10-dienoic acid	<chem>CCCCCCCC=CC=CCCCCCCC(=O)O</chem>	C18H32O2
Octadeca-8,10,12-trienoic acid	<chem>CCCCC/C=C/C=C/C=C\CCCCC(=O)O</chem>	C18H30O2
Quercetin	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O)O)O)O)O</chem>	C15H10O7
2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	C27H30O16
Aviculin	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@H]2[C@@H](CC3=CC(=C(C=C3)[C@H]2C4=CC(=C(C=C4)O)OC)O)OC)C)O)O)O</chem>	C26H34O10
(-)-Epicatechin 3-O-gallate	<chem>C1[C@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	C22H18O10
(-) Epigallocatechin-3-O-gallate	<chem>C1[C@H]([C@H](OC2=C1C(=CC(=C2[C@@H]3[C@H]([C@H](OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)OC(=O)C6=CC(=C(C(=C6)O)O)O)O)O)OC(=O)C7=CC(=C(C(=C7)O)O)O)OC(=O)C8=CC(=C(C(=C8)O)O)O</chem>	C44H34O21

Pengumpulan Protein Target

Gambar 2 menyajikan Diagram Venn interaksi protein target benalu kopi dengan kanker payudara. Analisis menunjukkan bahwa terdapat 14 protein unik

yang diidentifikasi dari benalu kopi, sementara 6.871 protein lain berkaitan dengan kanker payudara. Selain itu, ditemukan pula 231 protein yang menjadi irisan, sehingga berpotensi berperan dalam mekanisme farmakologis benalu kopi terhadap kanker payudara.



Gambar 2. Diagram Venn Protein Target

Diagram Venn yang menggambarkan jumlah protein yang berkorelasi dengan kanker payudara (warna merah) dan protein yang berinteraksi dengan benalu kopi (warna biru) ditunjukkan pada Gambar 2. Area interaksi keduanya (merah gelap) merupakan protein terkait kanker payudara yang diprediksi berinteraksi dengan senyawa benalu kopi.

Berdasarkan hasil Diagram Venn tersebut, diperoleh sebanyak 231 protein yang berkorelasi, yaitu:

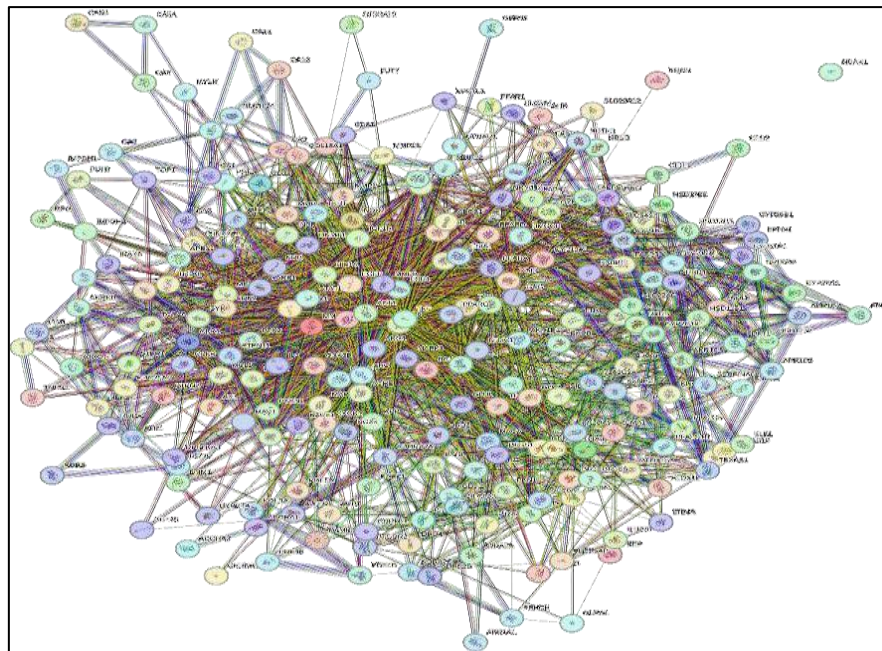
Tabel 2. Hasil Analisis Diagram Venn Protein Target

Kategori	Protein Target
Protein Target Benalu Kopi Sebagai Antikanker Payudara	MMP2 XDH NOS2 MET GRM2 CDC25B CD38 MAOA CDK1 SHBG PREP BCHE BCL2 FUT4 NQO2 PTPN2 PTGER1 AHR CYP19A1 CAMK2B TNKS2 CMA1 CA9 SQLE VEGFA GSK3B PLA2G10 CA12 TRPV1 PPARD ALOX12 MMP3 AXL CXCR1 PTGER2 ALOX5AP MMP14 EGFR G6PD PDE5A DRD4 PTPN6 CDK2 PGR TYR ACP1 CA5B PIK3R1 SLC22A12 FABP2 CSNK2A1 NEK2 ITGAL CHRNA7 CDC25A SLC6A2 MMP13 TRPM8 AKR1B10 CA14 PTGDR ALOX15 ABCB1 CNR1 FAAH MAPK14 FABP3 PLA2G4A MPO KLK2 SCD TNKS FFAR1 ACHE SIGMAR1 MCL1 IL6 POLB VDR ABCG2 PTPN1 TTR HTR2B PYGL CTSG PLA2G5 PIK3CG S1PR1 SYK TOP2A IGF1R HIF1A PKN1 INSR ST3GAL3 FABP4 AKT1 KLK1 HSD11B1 AKR1C3 PSEN1 CA6 AR PGD MPG DAPK1 CES1 APP RXRB CYP26A1 HSD17B1 HSD17B2 HSD11B2 CYP2C19 IMPDH2 CES2 PTK2 DNMI FABP5 SLC22A6 ADRA2A

ESRRA PTGES RARB SRD5A2 NR1I3 AURKB NUAKE TNF
AKR1C4 F2 FDFT1 PTGS2 CA5A ESR1 PDE4D ENPP2 APEX1
PTGIR STAT1 MMP12 PTGER4 HMGCR NR3C2 GLO1 GLRA1
CA4 MAPK1 PGF PLA2G1B PTPRF MYLK GPBAR1 GPR35
ADORA3 AKR1B1 TERT SRC PDE4B CYP17A1 CA3 AKR1C1
PRKCH IMPDH1 RORC ABCC1 FUT7 AKR1A1 ESR2 SLC16A1
PDE4A CYP1B1 SLC6A3 ADRA2C SLC6A4 SERPINA6 ALOX5
NR1H3 PTPN11 PLK1 PLA2G2A ALK ADORA2A KCNH2 PPARG
AKR1C2 MAPT PIM1 NR3C1 RORB CDK6 DRD2 TBXAS1 ARG1
NOX4 AVPR2 PTGDR2 LTB4R PARP1 KDR PTPRS PPARA RORA
BACE1 RBP4 DNMT1 ADRA2B FABP1 NPC1L1 FLT3 ADORA1
IL2 GLUL EPHX1 MAPK3 CA2 CD81 CYP51A1 CHRM2 NR1H4
CYP26B1 DYRK1A GCG SLC5A1 SLC5A2 PTGS1 CA1 IRAK4
RPS6KA3 MMP9 TOP1

Hasil Interaksi Protein-protein (PPI) menggunakan STRING

Gambar 3 menunjukkan hasil analisis jejaring interaksi protein-protein (PPI) antara protein terkait kanker payudara dan protein target *L. ferrugineus*, yang diperoleh melalui platform STRING-DB.

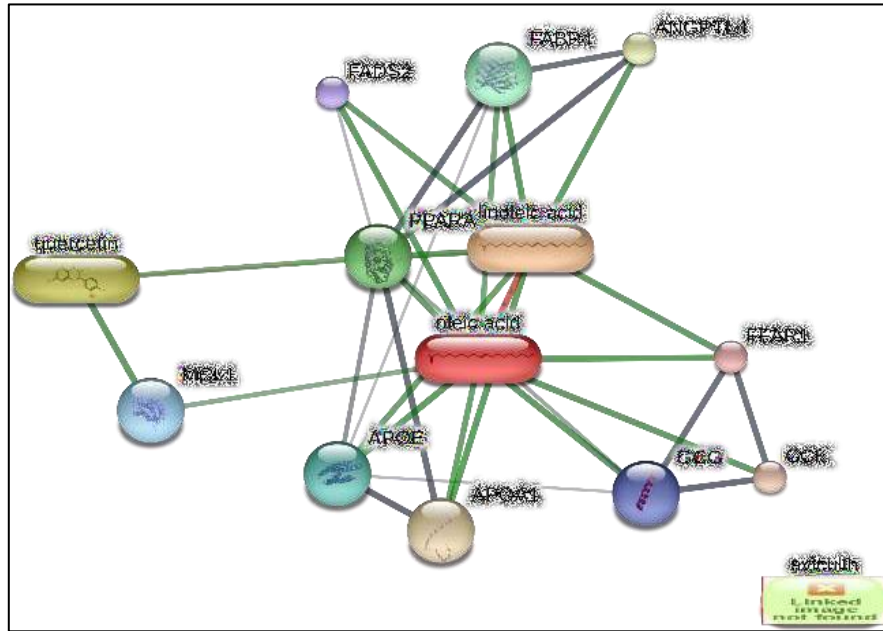


Gambar 3. Jejaring interaksi protein-protein antara protein kanker payudara dan protein target *L. ferrugineus* yang diperoleh dari analisis *String-DB*

Hasil Interaksi Protein-Senyawa (CPI) menggunakan STITCH

Gambar 4 menampilkan hasil analisis *compound-protein interaction* (CPI) yang mengilustrasikan keterkaitan antara protein target dengan senyawa bioaktif *Loranthus ferrugineus*. Analisis dilakukan menggunakan platform STITCH, sebuah basis data interaktif yang mengintegrasikan informasi biologis dari berbagai sumber untuk memprediksi serta memvisualisasikan interaksi antara molekul kecil dengan protein. Melalui pendekatan ini, dapat diketahui senyawa mana yang memiliki

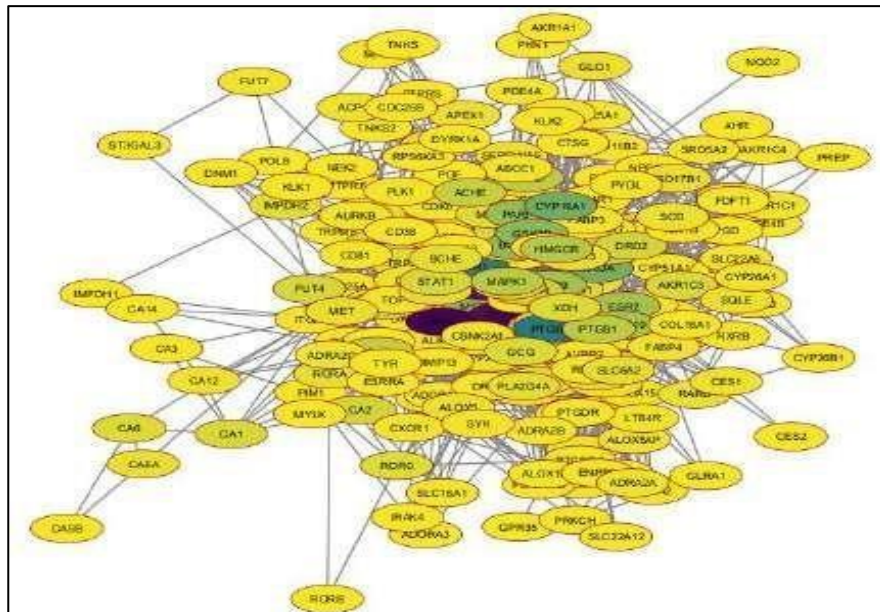
potensi keterlibatan langsung dalam mekanisme biologis melalui interaksi dengan protein target yang teridentifikasi.



Gambar 4. Interaksi Protein-Senyawa

Visualisasi Interaksi Protein-Protein (PPI)

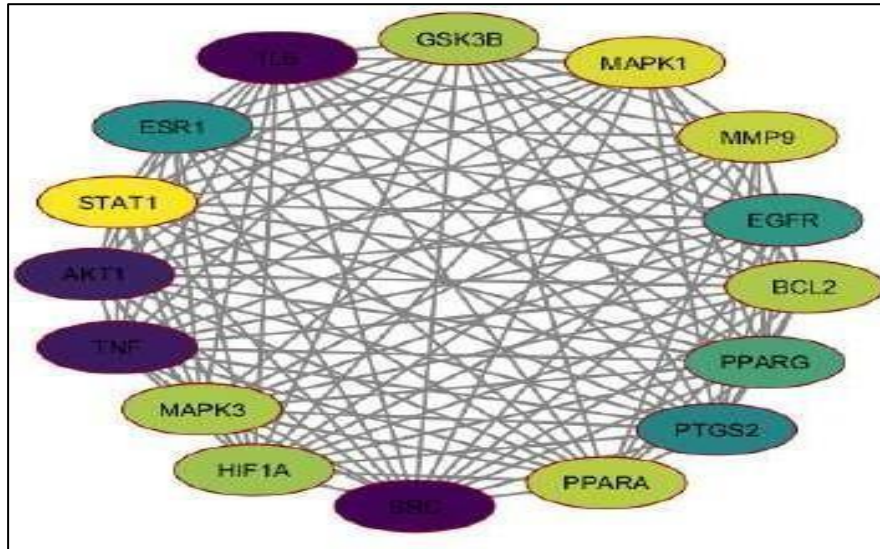
Gambar 5 menampilkan visualisasi jejaring interaksi protein-protein (PPI) yang menggambarkan hubungan antar protein target kanker payudara dan protein dari *L. ferrugineus*.



Gambar 5. Visualisasi Interaksi Protein-Protein

Gambar 6 menunjukkan visualisasi jejaring interaksi protein-protein (PPI) setelah dilakukan penyaringan untuk menampilkan interaksi yang paling relevan

antara protein target kanker payudara dan protein dari *L. ferrugineus*. Visualisasi ini menyoroti protein-protein kunci dan hubungan utama yang berpotensi berperan penting dalam mekanisme aksi antikanker senyawa bioaktif *L. ferrugineus*.



Gambar 6. Visualisasi Interaksi Protein- Protein Setelah Difilter

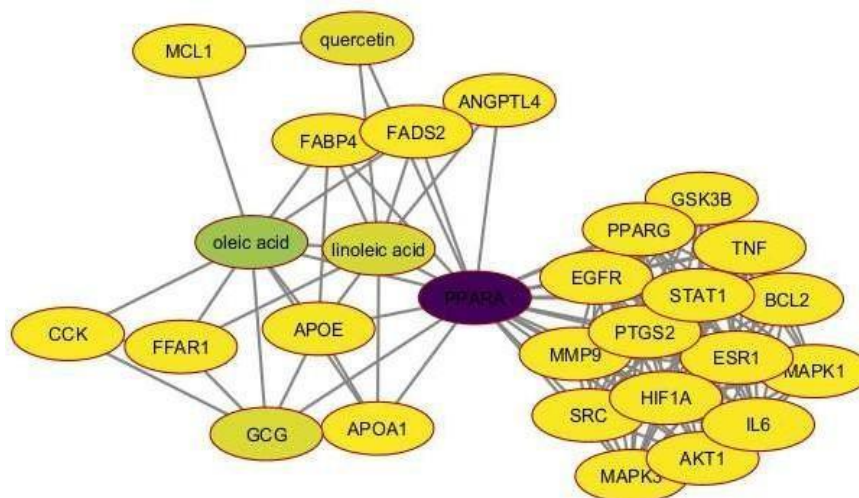
Tabel 3 menyajikan data interaksi protein-protein (PPI) antara protein target kanker payudara dan protein dari *L. ferrugineus*, yang diperoleh dari analisis STRING-DB. Tabel ini memuat informasi mengenai jenis protein yang terlibat, kekuatan interaksi, serta peran potensial masing-masing protein dalam jalur biologis yang terkait dengan perkembangan kanker.

Tabel 3. Interaksi Protein-Protein

No.	Nama	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality
1.	SRC	89	0.088554	0.596354
2.	IL6	110	0.088292	0.643258
3.	TNF	106	0.081916	0.634349
4.	AKT1	104	0.079457	0.627397
5.	PTGS2	78	0.051722	0.587179
6.	ESR1	77	0.049223	0.581218
7.	EGFR	80	0.045633	0.582697
8.	PPARG	79	0.040631	0.584184
9.	CA4	13	0.028938	0.395509
10.	CYP19A1	40	0.028643	0.525229

Visualisasi Interaksi Senyawa-Protein (CPI)

Gambar 7 menampilkan visualisasi jejaring interaksi senyawa-protein (CPI) yang menggambarkan hubungan antara senyawa bioaktif *L. ferrugineus* dan protein target kanker payudara. Visualisasi ini memberikan gambaran mengenai potensi mekanisme aksi senyawa terhadap protein kunci dalam jalur kanker.



Gambar 7. Visualisasi Interaksi Senyawa-Protein

Sepuluh protein paling sentral (berdasarkan analisis MCC-CytoHubba dalam platform *Cytoscape*) berhubungan dengan kanker payudara dan merupakan target dari senyawa benalu kopi. Berikut adalah data hasil visualisasi yang disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa-Protein

No.	Nama	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality
1.	PPARA	23	0.542559	0.870968
2.	Oleic Acid	10	0.111491	0.6
3.	Linoleic Acid	9	0.045916	0.586957
4.	GCG	5	0.0415	0.54
5.	Quercetin	3	0.025356	0.509434
6.	APOE	6	0.003324	0.55102
7.	FFAR1	4	0.003276	0.409091
8.	FABP4	5	0.003039	0.54
9.	PTGS2	15	0.002849	0.642857
10.	EGFR	15	0.002849	0.642857

PEMBAHASAN

Berdasarkan pencarian data sekunder melalui basis data, diketahui bahwa tanaman *Loranthus ferrugineus* Roxb. ex Jack Danser mengandung sekitar 9 senyawa metabolit sekunder yang telah teridentifikasi. Dari 9 senyawa metabolit sekunder yang ditemukan, dilakukan pengumpulan protein target potensial dengan cara memasukkan SMILES masing-masing senyawa ke dalam *database SwissTargetPrediction*. Protein target diseleksi berdasarkan skor $P_a > 0,00$. Melalui platform *SwissTargetPrediction*, senyawa aktif yang dipilih menunjukkan afinitas terhadap berbagai target protein, terutama enzim, reseptor hormon, dan protein sinyal seluler (Huang et al., 2020). Protein target ini kemudian dipadankan dengan

data dari GeneCards untuk mencari keterkaitan dengan kanker payudara. Hasil pencarian menghasilkan 231 protein yang merupakan titik temu antara target benalu kopi dan gen/protein terkait kanker payudara, yang menunjukkan potensi multitarget dari tumbuhan ini sebagai terapi kanker payudara (Daina et al., 2019).

Pengumpulan protein target pengobatan kanker payudara melalui database GeneCards dan OMIM dilakukan dengan menyeleksi protein target yang memiliki skor > 10. Berdasarkan hasil prediksi, didapatkan sebanyak 6.871 protein target pengobatan kanker payudara. Dengan menggunakan program web diagram Venn, dilakukan visualisasi protein target senyawa *L. ferrugineus* dengan protein target pengobatan kanker payudara sehingga didapatkan hasil 165 protein target yang berkorelasi (Gambar 2).

Analisis Network Pharmacology

Analisis interaksi protein-protein (PPI) yang berkorelasi dilakukan dengan menggunakan web server STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) (Gambar 3). Hasil analisis STRING interaksi protein-protein untuk melihat biomarker potensial yang dapat dijadikan sebagai target terapi dalam pengobatan kanker payudara (Chowdhury et al., 2021). Melalui analisis STRING dan visualisasi di Cytoscape, diperoleh jejaring interaksi antarprotein (PPI) yang menunjukkan bahwa protein seperti IL6, TNF, AKT1, PTGS2, ESR1, EGFR, dan PPARG memiliki centrality tinggi. Ini berarti bahwa protein-protein tersebut memainkan peran penting dalam pengaturan sistem biologis yang terlibat dalam kanker payudara, termasuk proliferasi, angiogenesis, dan resistensi apoptosis (Szkларczyk et al., 2019). Sebagai contoh, IL-6 dan TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam lingkungan mikro tumor dan dapat memengaruhi pertumbuhan serta metastasis sel kanker (Taniguchi & Karin, 2018).

Selanjutnya dilakukan analisis STITCH untuk melihat prediksi interaksi protein-senyawa (CPI). Hasil analisis STITCH ini berupa skor interaksi yang dapat menjadi tolak ukur dalam menentukan kandidat reseptor target senyawa obat yang paling berpotensi (Gambar 4. Hasil analisis STITCH interaksi protein-senyawa) dalam pengobatan kanker payudara. Semakin tinggi skor interaksi senyawa, menunjukkan bahwa semakin berpotensi senyawa tersebut dalam target terapi obat (Jamal et al., 2025).

Dari hasil ini, diketahui bahwa PPARA, Oleic Acid, Linoleic Acid, GCG, dan Quercetin memiliki skor lima terbaik dan interaksi paling tinggi. Quercetin merupakan senyawa metabolit golongan flavonoid yang dapat menghambat radikal bebas (Sun et al., 2017). Efek antikankernya terkait dengan anti-proliferasi, pro-apoptosis, dan anti-angiogenesis. Quercetin juga dapat menghilangkan DNA yang rusak dan menekan jalur inflamasi terkait kanker (Naushafira et al., 2022). Asam oleat adalah asam lemak tak jenuh tunggal yang umum ditemukan dalam berbagai tanaman dan juga teridentifikasi pada benalu kopi (Alshammari & Ahmad, 2021). Asam oleat memiliki sifat antiinflamasi dan dapat memodulasi jalur pensinyalan yang berperan dalam kanker (Suparna & Sari, 2022). Oleic acid juga meningkatkan

sensitivitas sel kanker terhadap obat kemoterapi tertentu seperti trastuzumab, serta dapat menurunkan proliferasi sel kanker payudara melalui aktivasi PPARA dan penghambatan jalur PI3K/AKT (Lefebvre et al., 2006).

Asam linoleat adalah asam lemak tak jenuh ganda (PUFA, omega-6) yang juga ditemukan dalam berbagai tanaman dan merupakan salah satu metabolit benalu kopi. Dalam penelitian *in silico*, linoleic acid menunjukkan afinitas terhadap protein seperti PPARG, EGFR, dan PTGS2, yang terlibat dalam jalur kanker payudara. Gallic acid adalah jenis katekin polifenol yang secara struktural mirip dengan epigallocatechin gallate (EGCG) dan banyak ditemukan pada teh hijau, serta juga ditemukan dalam benalu kopi. EGCG bekerja dengan menekan jalur MAPK/ERK, PI3K/AKT, dan menginduksi kematian sel kanker secara apoptosis (Xu et al., 2021).

Setiap jalur pensinyalan ini memiliki protein-protein yang terlibat dalam penghambatan terjadinya kanker payudara (Gambar 3). Pada setiap jalur pensinyalan memiliki nilai nodus dan *False Discovery Rate* (FDR) yang berbeda-beda. Nilai FDR yang mendekati nol menunjukkan bahwa kecenderungan hasil yang diamati salah semakin kecil (Lee & Chun, 2020). Hasil analisis interaksi protein-protein (PPI) menggunakan STRING kemudian divisualisasikan menggunakan aplikasi Cytoscape (Gambar 4. Visualisasi PPI Network Pharmacology dengan Cytoscape). Warna dalam lingkaran didasarkan pada nilai *betweenness centrality*. Semakin gelap warna garis tepi, menunjukkan semakin tinggi nilai *betweenness centrality*, yang berarti protein tersebut memiliki potensi yang tinggi sebagai protein utama atau pengatur regulasi (Kersten, 2014).

Berdasarkan Tabel 2, dapat dilihat terdapat lima protein target yang paling berpotensi sebagai target terapi antikanker payudara, yaitu SRC, IL6, TNF, AKT1, dan PTGS2. Nilai *betweenness centrality* digunakan untuk menunjukkan banyaknya *shortest path* yang menghubungkan antara dua node yang melewati node informasi (Jahan et al., 2024). Sentralitas ini berfungsi untuk mencari protein utama dalam jaringan (Quail & Joyce, 2013). Nilai *degree centrality* menunjukkan tingkat popularitas protein dalam jaringan (Li et al., 2020). Semakin tinggi nilai *degree centrality*, menunjukkan semakin populer protein tersebut dalam suatu jaringan (Hanahan & Weinberg, 2011). Nilai *closeness centrality* digunakan untuk menunjukkan kedekatan protein dengan protein lainnya (Tilburt & Kaptchuk, 2008).

SIMPULAN

Adanya aplikasi *network pharmacology* ini menunjukkan potensi Benalu Kopi (*Loranthus ferrugineus* Roxb.ex Jack Danser) sebagai tumbuhan obat dengan pengembangan terapi antikanker payudara. Hasil akhir dari pendekatan *Network Pharmacology* ini menggambarkan hubungan antara protein target utama yaitu SRC, IL6, TNF, AKT1, PTGS2, yang berperan dalam penyembuhan Kanker payudara dengan senyawa metabolit yang paling berpotensi pada *Loranthus*

ferrugineus antara lain kuersetin, asam oleat, asam linolenat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, R. M., & Ismail, N. H. (2015). Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Loranthus ferrugineus*: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 9(6), 187–193.
- Alshammari, G. M., & Ahmad, M. (2021). Oleic acid exerts cytotoxic effects on breast cancer cells through apoptosis induction and cell cycle arrest. *Scientific Reports*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92445-z>
- Arif, R., Bukhari, S. A., Mustafa, G., Ahmed, S., & Albeshr, M. F. (2024). Network pharmacology and experimental validation to explore the potential mechanism of *Nigella sativa* for the treatment of breast cancer. *Pharmaceuticals*, 17(5), 617. <https://doi.org/10.3390/ph17050617>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3). <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Bianchini, G., Balko, J. M., Mayer, I. A., Sanders, M. E., & Gianni, L. (2016). Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(11), 674–690. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66>
- Bisht, A., Tewari, D., Kumar, S., & Chandra, S. (2024). Network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation to elucidate the mechanism of anti-aging action of *Tinospora cordifolia*. *Molecular Diversity*, 28(3), 1743–1763. <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10684-w>
- Cancer, B. (2024). Trends in breast cancer incidence and mortality in Indonesia. *BMC Cancer*. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-025-14332-4>. (Diakses pada 27 Agustus 2025).
- Chowdhury, A., Gawali, N. B., & Deshmukh, R. (2021). PPARs in breast cancer: Roles, mechanisms and regulation. *Chemico-Biological Interactions*, 340. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109451>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357–W366. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Dillasamola, D., Dharma, S., & Al Khaira, N. Q. (2015). Perbandingan pengaruh pemberian ekstrak etanol defatting dan ekstrak etanol daun benalu kopi *Scurrula ferruginea* (Jack) Danser terhadap kadar glukosa darah mencit putih jantan. *Scientia: Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 5(2), 108. <https://doi.org/10.36434/scientia.v5i2.31>
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., dkk. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells,

- signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes and Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hassanin, S. O., Hegab, A. M. M., Mekky, R. H., Said, M. A., Khalil, M. G., Hamza, A. A., & Amin, A. (2024). Combining in vitro, in vivo, and network pharmacology assays to identify targets and molecular mechanisms of Spirulina-derived biomolecules against breast cancer. *Marine Drugs*, 22(7), 328. <https://doi.org/10.3390/md22070328>
- Huang, X. F., Cheng, W. B., Jiang, Y., Liu, Q., Liu, X. H., Xu, W. F., & Huang, H. T. (2020). A network pharmacology-based strategy for predicting anti-inflammatory targets of *Ephedra* in treating asthma. *International Immunopharmacology*, 83, 106423. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106423>
- Jahan, S., Al-saigul, A. M., & Abdelgadir, M. H. (2024). Breast cancer. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 70(8), 515–517.
- Jamal, J., Musnina, W. O. S. M., Setiawan, M. R. S., & Rumi, A. (2025). Uji network pharmacology dan docking molekuler senyawa metabolit sekunder *Begonia willemii* endemik Sulawesi Tengah terhadap reseptor kanker serviks. *Borneo Journal of Pharmascientech*, 9(1), 144–162. <https://doi.org/10.59053/bjp.v9i1.645>
- Kersten, S. (2014). Integrated physiology and systems biology of PPAR α . *Molecular Metabolism*, 3(4), 354–371. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.02.002>
- Kinnel, R., Sharma, S., & Patel, K. (2023). Drug resistance mechanisms in breast cancer: From tumor microenvironment to genetic adaptation. *Frontiers in Oncology*, 13, 1112255. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1112255>
- Lee, A. Y., Lee, J. Y., & Chun, J. M. (2020). Exploring the mechanism of *Gyejibokryeong-hwan* against atherosclerosis using network pharmacology and molecular docking. *Plants*, 9. <https://doi.org/10.3390/plants9121750>
- Lefebvre, P., Chinetti, G., Fruchart, J. C., & Staels, B. (2006). Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 116(13), 571–580. <https://doi.org/10.1172/JCI27989>
- Li, Y., Sun, H., & Chen, Z. (2020). Conjugated linoleic acid suppresses breast cancer cell growth via ERK1/2 and Akt signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110138>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution.
- Mahfudz, A. H., Nugraheni, M., & Purwantini, E. (2022). Aktivitas antioksidan dan potensi senyawa bioaktif ekstrak benalu kopi (*Loranthus ferrugineus*). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 9(2), 134–140.
- Malik, A., Salmawati, S., & Rahmawati, A. (2020). Keanekaragaman hayati dan

- potensi tanaman obat Indonesia. *Jurnal Hayati Tropika*, 7(1), 55–62.
- Margolese, R. G., Hortobagyi, G. N., & Buchholz, T. A. (2019). *Breast Cancer Biology*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78163>
- Naushafira, A., Siregar, D. L. E., & Manurung, N. (2022). Potensi kuersetin dalam terapi kanker payudara: Tinjauan in silico dan mekanisme molekuler. *Jurnal Farmasi Klinik dan Komunitas*, 9(1), 20–30.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803.
- Noor, R., Qamar, M. T., Ashfaq, U. A., Albutti, A., Alwahmi, A. S. S., & Alhasir, M. A. (2022). Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment. *Pharmaceuticals*, 15(5), 152. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15050572>.
- Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*, 19(11), 1423–1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
- Rehman, M. U., Khan, A. Q., & Tahir, M. (2021). Quercetin in cancer management. mechanistic approach. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 21(2), 165–175. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200519123311>
- Setiani, L. A., Saputri, F. C., Yanuar, A., & Mun'im, A. (2024). Determining antihypertensive herbal formulas based on molecular mechanisms and protein- compound interactions of selected Indonesian medicinal plants using a network pharmacological approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(3), 252–262. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.152201>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, et al. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Suparna, K., & Sari, L. M. K. K. S. (2022). Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, Dan Stadium. *Ganesha Medicine*, 2(1), 42–48. <https://doi.org/10.23887/gm.v2i1.47032>
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., et al. (2019). STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage. *Nucleic Acids Research*, 4(1), 607–613.
- Taniguchi, K., & Karin, M. (2018). IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Seminars in Immunology*, 39, 3–11.
- Tilburt, J. C., & Kaptchuk, T. J. (2008). Herbal medicine research and global health: An ethical analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(8), 594–599. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.042820>
- Verma, A., Patel, K., & Kumar, A. (2024). Targeting drug resistance in breast cancer: the potential of miRNA and nanotechnology-driven delivery

- systems. *Nanoscale Advances*, 6(24), 6079–6095. <https://doi.org/10.1039/d4na00660g>
- Wang, K., Liu, R., Li, J., Mao, J., Lei, Y., Wu, J., et al. (2020). Quercetin induces protective autophagy in gastric cancer cells: Involvement of Akt-mTOR- and hypoxia-induced factor 1 α -mediated signaling. *Cell Death & Disease*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02726-2>
- WHO. (2023). *Global Breast Cancer Initiative*. <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative/>
- Wu, N., Yuan, T., Yin, Z., Yuan, X., Sun, J., Wu, Z., Zhang, Q., Redshaw, C., Yang, S., & Dai, X. (2022). Network Pharmacology and Molecular Docking Study of the Chinese Miao Medicine Sidaxue in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 435–466. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S330947>
- Xiong, X., Zheng, L. W., Ding, Y., Chen, Y. F., Cai, Y. W., Wang, et al. (2025). Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
- Xu, W., Wang, Y., Li, Y., Wang, D., & Liu, H. (2021). Gallic acid induces apoptosis and inhibits migration of breast cancer cells via regulating the PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*, 122(10), 1501–1513. <https://doi.org/10.1002/jcb.29836>