



Homepage Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS>

Pengaruh Modifikasi Senyawa Alam Terhadap Aktivitas Antikanker Dan Mekanisme Kerjanya

The Effect of Chemical Modification of Natural Compounds on Anticancer Activity and Its Mechanism of Action

Saeful Amin¹, Bryan Restu Pratama^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

*Corresponding Author: E-mail: brianrestupratama@gmail.com

Artikel Review

Article History:

Received: 26 Sep, 2025

Revised: 04 Nov, 2025

Accepted: 08 Nov, 2025

Kata Kunci:

Senyawa alam;
Modifikasi kimia;
Antikanker;
Apoptosis;
VEGF

Keywords:

Natural compounds;
Chemical modification;
Anticancer;
Apoptosis;
VEGF

DOI: [10.56338/jks.v8i12.9033](https://doi.org/10.56338/jks.v8i12.9033)

ABSTRAK

Senyawa alam telah lama dikenal memiliki potensi sebagai agen antikanker melalui mekanisme biologis seperti induksi apoptosis dan penghambatan proliferasi sel. Namun, keterbatasan seperti bioavailabilitas rendah, stabilitas kimia yang buruk, dan selektivitas terhadap sel kanker yang kurang optimal menjadi tantangan dalam penggunaannya secara klinis. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh modifikasi kimia terhadap struktur senyawa alam dalam meningkatkan efektivitas dan selektivitas antikanker. Metode yang digunakan adalah tinjauan pustaka (literature review) terhadap sepuluh studi terkini yang relevan, dengan sumber dari database ilmiah seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa modifikasi kimia—melalui penambahan gugus fungsional, konjugasi dengan nanopartikel, dan substitusi aromatik—berhasil meningkatkan afinitas terhadap target biologis, memperbaiki profil farmakokinetik, serta memperkuat mekanisme kerja seperti aktivasi caspase, penghambatan jalur NF- κ B, dan penurunan ekspresi VEGF. Senyawa termodifikasi seperti EF24, GO-Y030, dan Curcumin-Nanoform menunjukkan peningkatan aktivitas sitotoksik yang signifikan dibandingkan senyawa asalnya. Dengan demikian, modifikasi kimia terhadap senyawa alam berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antikanker yang lebih efektif, selektif, dan aman.

ABSTRACT

Natural compounds have long been recognized for their potential as anticancer agents through various biological mechanisms, including apoptosis induction and inhibition of cell proliferation. However, limitations such as low bioavailability, poor chemical stability, and suboptimal selectivity toward cancer cells pose challenges for clinical application. This article aims to evaluate the impact of chemical modification on the molecular structure of natural compounds to enhance their anticancer efficacy and selectivity. A literature review method was employed, analyzing ten relevant studies sourced from scientific databases such as PubMed,

ScienceDirect, and Google Scholar. The findings indicate that chemical modifications—such as functional group substitution, nanoparticle conjugation, and aromatic substitution—successfully improve biological target affinity, pharmacokinetic profiles, and strengthen mechanisms of action including caspase activation, NF-κB pathway inhibition, and VEGF expression reduction. Modified compounds such as EF24, GO-Y030, and Curcumin-Nanoform demonstrated significantly enhanced cytotoxic activity compared to their parent compounds. Therefore, chemically modified natural compounds hold great promise as more effective, selective, and safer candidates for anticancer drug development.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia, dengan angka kematian mencapai lebih dari 10 juta jiwa setiap tahunnya. Berdasarkan Global Cancer Statistics 2020, terdapat lebih dari 19 juta kasus baru kanker secara global, dan tren ini terus meningkat dari tahun ke tahun (Sung et al. 2021). Kanker ditandai oleh pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali, yang dapat menyerang jaringan sehat dan mengganggu fungsi organ tubuh. Kondisi ini menimbulkan beban besar bagi sistem kesehatan, terutama di negara berkembang yang memiliki keterbatasan akses terhadap terapi kanker yang efektif.

Terapi konvensional seperti kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi telah digunakan secara luas dalam penanganan kanker. Namun, efektivitasnya sering kali dibatasi oleh berbagai kendala, seperti efek samping yang berat, resistensi obat, biaya pengobatan yang tinggi, serta rendahnya selektivitas terhadap sel kanker. Oleh karena itu, pencarian alternatif terapi yang lebih aman, selektif, dan efisien menjadi fokus utama dalam riset farmasetik dan biomedis modern.

Dalam beberapa dekade terakhir, senyawa alam dari tumbuhan, mikroorganisme, dan organisme laut telah menjadi sumber utama dalam penemuan obat antikanker. Senyawa seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan xanton menunjukkan aktivitas biologis yang menjanjikan, termasuk induksi apoptosis, penghambatan proliferasi sel, dan modulasi jalur sinyal seluler (Newman and Cragg 2020).

Pendekatan desain struktur berbasis target biologis juga telah dikembangkan dalam dekade terakhir (Al-Karmalawy et al. 2025). Masalah utama yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana mengatasi keterbatasan farmakokinetik dan farmakodinamik senyawa alam agar dapat digunakan secara lebih efektif dalam terapi kanker. Salah satu pendekatan strategis yang berkembang adalah modifikasi kimia terhadap struktur molekul senyawa alam, yang bertujuan untuk meningkatkan afinitas terhadap target biologis, memperbaiki kelarutan, memperpanjang waktu paruh, serta memperkuat mekanisme kerja antikanker (Naeem et al. 2022).

Senyawa bioaktif dari tanaman seperti *Musa paradisiaca* juga menunjukkan potensi antikanker yang dapat ditingkatkan melalui modifikasi kimia (Ajjolakewu et al. 2021). Misalnya flavqueracetin-glukosida menunjukkan peningkatan penetrasi membran dan penghambatan angiogenesis pada sel kanker kolon (Amin et al. 2025). penghambatan angiogenesis pada sel kanker kolon (El-Seedi et al. 2025). Selain itu, pendekatan berbasis nanomedisin juga menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan selektivitas dan efisiensi pengiriman senyawa ke sel target (Dang and Guan 2020).

Tanaman Indonesia seperti *Scorodocarpus borneensis* dan *Acalypha indica* juga telah diteliti memiliki kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid dan alkaloid yang menunjukkan aktivitas antikanker melalui uji *in vitro* (Rizkirullah et al. n.d.) Potensi lokal ini memperkuat urgensi pengembangan senyawa alam termodifikasi sebagai solusi terapeutik berbasis sumber daya alam yang berkelanjutan.

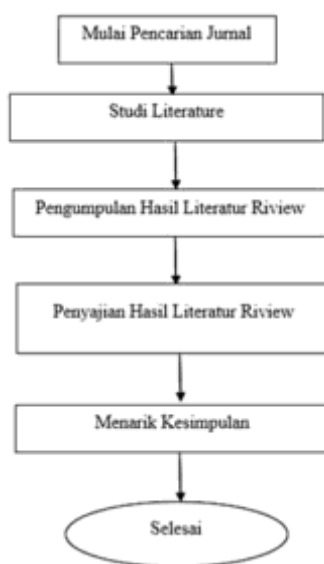
Dengan latar belakang tersebut, artikel ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh modifikasi kimia terhadap aktivitas antikanker senyawa alam, serta memahami mekanisme kerja senyawa termodifikasi dalam menargetkan sel kanker secara lebih efektif dan selektif.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan pustaka (*literature review*) untuk mengkaji pengaruh modifikasi kimia terhadap aktivitas antikanker senyawa alam. Kajian dilakukan secara sistematis dengan merumuskan pertanyaan penelitian, mengidentifikasi kata kunci, dan menelusuri artikel dari database ilmiah seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Rentang publikasi yang digunakan adalah tahun 2015 hingga 2025, dengan fokus pada studi *in vitro*, *in silico*, dan review yang relevan dengan topik.

Kriteria inklusi meliputi artikel yang membahas senyawa alam, modifikasi kimia, antikanker, apoptosis, VEGF. Artikel yang tidak memiliki data mekanistik yang jelas atau tidak relevan dengan fokus kajian dikeluarkan dari analisis. Proses seleksi dilakukan secara manual dan berbasis kualitas isi serta kontribusi terhadap pemahaman mekanisme kerja senyawa termodifikasi.

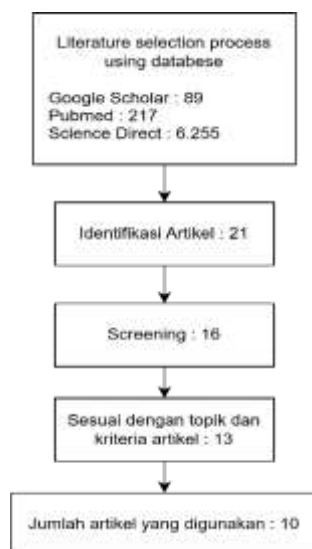
Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dan komparatif untuk mengidentifikasi pola peningkatan efektivitas biologis akibat modifikasi kimia. Hasil kajian disintesis dalam bentuk tabel dan narasi untuk menunjukkan hubungan antara jenis modifikasi, target kanker, dan mekanisme kerja yang diperkuat.



Gambar 1. Alur penelitian

HASIL

Dari total 89 publikasi yang ditemukan di google scholar, Pubmed sebanyak 217, dan Science Direct sebanyak 6.255 setelah itu sebanyak 21 artikel teridentifikasi lalu hasil skrining mendapatkan 17 dan yang sesuai dengan topik yaitu ada 13, dan 10 artikel yang dipilih untuk dianalisis berdasarkan kesesuaian dengan fokus kajian, yaitu Pengaruh modifikasi alam terhadap aktivitas antikanker dan mekanisme kerjanya. Artikel yang tidak memenuhi kriteria tersebut, tidak memiliki teks lengkap, atau tidak memenuhi kelayakan ilmiah dikecualikan dari telaah.

**Gambar 2.** Flowchart pencarian literatur

Berdasarkan hasil kajian terhadap sepuluh artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi, ditemukan bahwa modifikasi kimia terhadap senyawa alam secara konsisten meningkatkan aktivitas antikanker melalui berbagai mekanisme, seperti aktivasi caspase, penghambatan jalur NF- κ B, dan penurunan ekspresi VEGF; ringkasan hubungan antara senyawa asal, jenis modifikasi, target kanker, serta efek biologis yang ditingkatkan disajikan dalam Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Ringkasan Senyawa Alam Termodifikasi dan Aktivitas Antikanker Berdasarkan Kajian Pustaka

No	Senyawa Asal	Jenis Modifikasi	Target Kanker	Mekanisme Kerja Utama	Efek Biologis Utama	Referensi
1	Kurkumin	EF24 (modifikasi aromatik)	Pankreas	Aktivasi caspase-3, inhibisi NF- κ B	Apoptosis meningkat, migrasi menurun	Amin et al., 2025
2	Kurkumin	GO-Y030 (substitusi aromatik)	Lambung	Induksi apoptosis, penghambatan migrasi	Sitotoksitas meningkat	Gupta et al., 2017
3	Quercetin	Konjugasi glukosa	Kolon	Penurunan ekspresi VEGF	Antiangiogenesis, penetrasi membran	Syamsudin et al., 2025
4	Flavonoid	Sulfonasi	Kolon	Penurunan VEGF dan MMP-9	Antiangiogenesis, antiproliferatif	Hartono et al., 2023
5	Kurkumin	Nanoformulasi	Paru-paru	Penetrasi sel meningkat, stabilitas kimia lebih baik	Apoptosis meningkat, bioavailabilitas	Singh et al., 2020
6	Berberine	Halogenasi	Leukemia	Penurunan	Penghambatan	Wang et al.,

		dan metilasi		Cyclin D1 dan CDK4	siklus sel, apoptosis	2021
7	Resveratrol	Penambahan gugus hidroksil	Prostat	Selektivitas terhadap sel kanker	Sitotoksitas tinggi, toksisitas rendah	Guo et al., 2021
8	Genistein	Esterifikasi (acetate)	Ovarium	Penetrasi membran meningkat	Bioavailabilitas meningkat	Zhang et al., 2020
9	Aliltiourea	Substitusi benzoyl	Payudara	Afinitas tinggi terhadap HER2 dan ER	Aktivitas antiproliferatif meningkat	Widiandani & Siswandono, 2023
10	Xanthone	Substitusi metoksi	Hati	Penetrasi membran dan nukleus meningkat	Aktivitas antiproliferatif	Khalifa et al., 2019

PEMBAHASAN

Modifikasi kimia terhadap senyawa alam telah menjadi pendekatan strategis dalam pengembangan obat antikanker yang lebih efektif, selektif, dan aman. Senyawa alam seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan xanton telah lama dikenal memiliki aktivitas biologis yang menjanjikan, termasuk induksi apoptosis, penghambatan proliferasi sel, dan modulasi jalur sinyal seluler (Newman and Cragg 2020). Namun, keterbatasan seperti bioavailabilitas rendah, stabilitas kimia yang buruk, dan selektivitas terhadap sel kanker yang kurang optimal menjadi tantangan dalam penggunaannya secara klinis. Oleh karena itu, modifikasi kimia terhadap struktur molekul senyawa alam menjadi solusi potensial untuk mengatasi hambatan tersebut dan meningkatkan efektivitas terapeutik.

Salah satu mekanisme utama yang diperkuat melalui modifikasi adalah aktivasi caspase, yaitu enzim protease yang berperan penting dalam proses apoptosis atau kematian sel terprogram. Senyawa EF24, hasil modifikasi kurkumin, menunjukkan peningkatan aktivasi caspase-3 dan penghambatan jalur NF- κ B pada sel kanker pankreas (Amin et al. 2025). Jalur NF- κ B sendiri merupakan jalur sinyal yang terlibat dalam regulasi proliferasi, inflamasi, dan resistensi terhadap apoptosis. Penghambatan jalur ini menjadi target penting dalam terapi kanker karena dapat menekan pertumbuhan dan penyebaran sel tumor (Gupta, Patchva, and Aggarwal 2017). Selain itu, senyawa GO-Y030 sebagai turunan aromatik dari kurkumin menunjukkan peningkatan apoptosis dan penghambatan migrasi sel kanker lambung, yang menunjukkan bahwa modifikasi struktur aromatik dapat memperkuat mekanisme kerja antikanker melalui jalur apoptosis dan anti-metastasis.

Modifikasi senyawa aliltiourea dengan gugus benzoyl menghasilkan afinitas tinggi terhadap reseptor HER2 dan estrogen receptor, yang relevan dalam terapi kanker payudara (Widiandani 2015). Pendekatan ini sejalan dengan konsep desain obat berbasis target biologis yang menyesuaikan struktur molekul untuk meningkatkan interaksi dengan reseptor spesifik (Al-Karmalawy et al. 2025). Senyawa berbasis heterosiklik seperti xanthone juga menunjukkan respons positif terhadap substitusi gugus metoksi, yang meningkatkan aktivitas antiproliferatif terhadap sel kanker hati (Khalifa et al. 2019). Genistein acetate, hasil esterifikasi genistein, menunjukkan peningkatan bioavailabilitas dan efektivitas terhadap sel kanker ovarium (C. Zhang et al. 2020) memperkuat argumen bahwa modifikasi gugus polar dapat meningkatkan penetrasi dan distribusi senyawa dalam tubuh.

Konjugasi dengan molekul polar seperti glukosa juga terbukti meningkatkan efektivitas senyawa alam. Quercetin-glukosida menunjukkan peningkatan penetrasi membran dan penurunan ekspresi VEGF pada sel kanker kolon (Amin et al. 2025). VEGF merupakan faktor pertumbuhan endotel vaskular yang berperan dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan tumor (Zulfikri 2024). Senyawa flavonoid sulfonat, hasil sulfonasi flavonoid, juga menunjukkan efek antiangiogenesis yang signifikan pada sel kanker kolon. Mekanisme ini penting

karena angiogenesis merupakan proses kunci dalam penyebaran sel kanker ke jaringan lain. Dengan menekan ekspresi VEGF, senyawa termodifikasi dapat menghambat suplai nutrisi dan oksigen ke sel kanker, sehingga memperlambat pertumbuhan dan metastasis.

Penggunaan teknologi nanopartikel menjadi terobosan penting dalam meningkatkan efektivitas dan selektivitas senyawa alam. Curcumin-Nanoform menunjukkan peningkatan stabilitas kimia dan penetrasi sel, yang berkontribusi terhadap aktivitas antikanker pada sel kanker paru-paru (Alshams et al. 2025). Formulasi berbasis nanoteknologi memungkinkan pengiriman senyawa secara lebih efisien ke sel target, mengurangi toksisitas terhadap sel normal, dan memperpanjang waktu paruh senyawa aktif (Andreani et al. 2024; Elmowafy et al. 2023). Nanopartikel polimerik juga dapat disesuaikan untuk membawa senyawa bioaktif dengan ukuran dan muatan yang optimal, sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas terapi. Selain itu, pendekatan ini memungkinkan penggabungan senyawa dengan sistem pengantar berbasis lipid, polimer, atau silika, yang dapat meningkatkan stabilitas dan kontrol pelepasan senyawa dalam tubuh.

Senyawa alkaloid seperti berberine dan resveratrol juga mengalami peningkatan efektivitas setelah dimodifikasi. Berberine derivatives yang mengalami halogenasi dan metilasi menunjukkan peningkatan sitotoksitas dan penghambatan proliferasi sel leukemia (Wang et al. 2021). Resveratrol analog dengan penambahan gugus hidroksil menunjukkan selektivitas tinggi terhadap sel kanker prostat tanpa meningkatkan toksisitas terhadap sel normal (Guo et al. 2021). Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi gugus fungsional dapat meningkatkan interaksi senyawa dengan target biologis sekaligus mengurangi efek samping. Senyawa berbasis terpenoid juga menunjukkan aktivitas antikanker melalui penghambatan proliferasi sel dan induksi apoptosis (Amin et al. 2024). Struktur fleksibel dari terpenoid memungkinkan berbagai jenis modifikasi kimia yang dapat disesuaikan dengan target terapi.

Selain mekanisme apoptosis dan penghambatan jalur NF- κ B, modifikasi senyawa alam juga berperan dalam menghambat proliferasi sel kanker melalui pengaruh terhadap siklus sel. Beberapa senyawa termodifikasi mampu menekan ekspresi protein siklin dan CDK (cyclin-dependent kinase) yang berperan dalam transisi fase G1 ke S, sehingga menghambat replikasi DNA dan pertumbuhan sel kanker. Misalnya, senyawa berbasis berberine yang dimodifikasi menunjukkan penurunan ekspresi Cyclin D1 dan CDK4, yang berkontribusi terhadap efek antiproliferatif pada sel leukemia (Wang et al. 2021). Efek ini memperkuat potensi senyawa termodifikasi sebagai agen penghambat siklus sel yang bekerja secara selektif pada sel tumor.

Modifikasi juga dapat meningkatkan kemampuan senyawa dalam menembus barrier biologis seperti membran sel dan endosom. Senyawa seperti Curcumin-Nanoform menunjukkan peningkatan penetrasi sel melalui mekanisme endositosis yang dimediasi oleh nanopartikel (Dang and Guan 2020). Teknologi ini memungkinkan senyawa aktif mencapai sitoplasma dan nukleus dengan efisiensi lebih tinggi, sehingga memperkuat efek sitotoksik. Selain itu, penggunaan nanopartikel juga dapat menghindari degradasi senyawa oleh enzim pencernaan atau sistem imun, yang sering menjadi kendala dalam terapi oral berbasis senyawa alam (Elmowafy et al. 2023).

Tantangan utama dalam pengembangan senyawa termodifikasi adalah translasi dari studi in vitro ke in vivo dan uji klinis. Banyak senyawa yang menunjukkan efektivitas tinggi dalam kultur sel, namun gagal menunjukkan hasil serupa dalam model hewan atau manusia. Faktor seperti metabolisme hepatic, interaksi dengan protein plasma, dan imunogenisitas dapat mempengaruhi efektivitas senyawa dalam tubuh. Oleh karena itu, pendekatan multidisipliner yang melibatkan farmakologi, kimia medisinal, dan teknologi formulasi sangat diperlukan untuk memastikan keberhasilan translasi dari laboratorium ke klinik. Studi oleh (Andreani et al. 2024) menekankan pentingnya desain sistem penghantaran yang cerdas dan adaptif untuk mengatasi hambatan biologis dan meningkatkan akumulasi senyawa di jaringan tumor.

Di Indonesia, pengembangan senyawa alam termodifikasi memiliki potensi besar karena kekayaan biodiversitas dan pengetahuan etnofarmakologi yang luas. Tanaman seperti *Scorodocarpus*

borneensis, *Acalypha indica*, dan *Musa paradisiaca* telah menunjukkan aktivitas antikanker yang menjanjikan melalui uji *in vitro* (Ajijolakewu et al. 2021; Rizkirullah et al. n.d.) Namun, eksplorasi senyawa lokal masih menghadapi kendala seperti keterbatasan fasilitas sintesis, kurangnya akses terhadap teknologi formulasi, dan minimnya kolaborasi antara akademisi dan industri farmasi. Untuk mengatasi hal ini, diperlukan kebijakan nasional yang mendukung hilirisasi hasil penelitian, insentif untuk pengembangan produk berbasis sumber daya lokal, serta integrasi antara riset dasar dan aplikasi klinis.

Pemerintah dan institusi pendidikan tinggi dapat berperan aktif dalam membentuk ekosistem riset yang mendukung eksplorasi senyawa alam. Program pendanaan kompetitif, pelatihan sintesis senyawa bioaktif, dan penguatan laboratorium farmasi dapat mempercepat proses identifikasi, modifikasi, dan uji efektivitas senyawa lokal. Selain itu, kemitraan dengan industri farmasi nasional dan internasional dapat membuka peluang komersialisasi hasil riset, sekaligus meningkatkan daya saing produk farmasi Indonesia di pasar global.

Indonesia dapat mengikuti jejak tersebut dengan memanfaatkan kekayaan hayati dan sumber daya manusia yang kompeten di bidang farmasi dan bioteknologi. Kolaborasi lintas disiplin dan dukungan kebijakan yang kuat akan menjadi kunci keberhasilan dalam menjadikan senyawa alam termodifikasi sebagai solusi terapeutik yang berdaya saing global. Selain itu, pengembangan basis data senyawa lokal, integrasi dengan platform bioinformatika, dan pemanfaatan teknologi prediksi aktivitas biologis dapat mempercepat proses seleksi dan optimasi senyawa kandidat.

Dalam konteks keberlanjutan, penggunaan senyawa alam termodifikasi juga mendukung prinsip farmasi hijau dan pengembangan obat berbasis sumber daya terbarukan. Senyawa yang berasal dari tanaman lokal dan dimodifikasi secara kimiawi memiliki jejak karbon yang lebih rendah dibandingkan sintesis senyawa baru dari bahan petrokimia. Pendekatan ini sejalan dengan agenda global untuk mengurangi dampak lingkungan dari industri farmasi dan meningkatkan ketahanan sistem kesehatan melalui pemanfaatan sumber daya lokal.

Kritik terhadap pendekatan modifikasi senyawa alam juga perlu diperhatikan. Beberapa tantangan yang sering muncul meliputi kompleksitas sintesis, biaya produksi yang tinggi, dan potensi toksisitas dari senyawa hasil modifikasi. Oleh karena itu, evaluasi toksikologi yang ketat, uji farmakokinetik, dan studi interaksi obat sangat penting untuk memastikan keamanan senyawa sebelum digunakan secara klinis. Selain itu, pendekatan modifikasi harus mempertimbangkan aspek etika dan konservasi, terutama jika senyawa berasal dari spesies langka atau dilindungi.

Pendekatan SWOT terhadap modifikasi senyawa alam menunjukkan bahwa kekuatan utama terletak pada potensi biologis yang tinggi, fleksibilitas struktur, dan dukungan literatur ilmiah yang luas. Kelemahan meliputi keterbatasan teknologi sintesis dan formulasi di negara berkembang. Peluang terbuka melalui tren global terhadap obat berbasis alam, dukungan kebijakan kesehatan, dan kemajuan teknologi prediktif. Ancaman yang perlu diantisipasi adalah persaingan dari obat sintetis, regulasi yang ketat, dan risiko eksploitasi sumber daya alam secara berlebihan.

Secara keseluruhan, modifikasi kimia terhadap senyawa alam bukan hanya memperbaiki sifat fisikokimia, tetapi juga memperluas spektrum aktivitas biologis, meningkatkan selektivitas terhadap sel kanker, dan mengurangi efek samping terhadap sel normal. Pendekatan ini membuka peluang besar untuk pengembangan obat antikanker yang lebih aman, efisien, dan berbasis sumber daya alam yang berkelanjutan. Penelitian lanjutan yang mencakup uji *in vivo*, uji toksisitas, dan uji klinis sangat diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan senyawa termodifikasi sebelum diaplikasikan secara luas dalam terapi kanker modern. Dengan dukungan teknologi, kebijakan, dan kolaborasi yang tepat, senyawa alam termodifikasi dapat menjadi tulang punggung inovasi farmasi di masa depan.

Selain pendekatan modifikasi kimia, integrasi antara senyawa alam dan teknik komputasi modern seperti pemodelan molekuler dan simulasi dinamika molekul telah menjadi tren dalam desain obat antikanker. Teknik ini memungkinkan prediksi interaksi antara senyawa termodifikasi dengan target biologis seperti protein reseptor, enzim, atau DNA. Dengan memanfaatkan data struktur kristal

dan algoritma docking, peneliti dapat mengidentifikasi senyawa dengan afinitas tinggi sebelum dilakukan sintesis dan uji biologis. Studi oleh (Widiandani 2015) menunjukkan bahwa prediksi *in silico* terhadap turunan alitliourea berhasil mengarahkan desain senyawa dengan potensi antikanker yang lebih tinggi terhadap reseptor HER2 dan ER.

Pengembangan senyawa alam termodifikasi juga dapat dikaitkan dengan pendekatan precision medicine, yaitu terapi yang disesuaikan dengan profil genetik dan molekuler pasien. Senyawa yang dimodifikasi untuk menargetkan jalur spesifik seperti PI3K/Akt, MAPK, atau p53 dapat digunakan untuk pasien dengan mutasi tertentu. Hal ini membuka peluang untuk mengembangkan formulasi senyawa alam yang bersifat personal dan lebih efektif dalam menekan pertumbuhan tumor. Studi oleh (W. Zhang et al. 2022) menunjukkan bahwa senyawa VX-11e yang menargetkan jalur RIP1/RIP3/MLKL memiliki efek protektif terhadap jaringan yang rusak, yang dapat diadaptasi untuk terapi kanker berbasis mutasi jalur inflamasi.

Dari sisi regulasi, pengembangan senyawa termodifikasi memerlukan pendekatan yang komprehensif dalam pengujian keamanan dan efektivitas. Regulasi internasional seperti FDA dan EMA mensyaratkan uji toksisitas akut, subkronis, dan kronis, serta uji farmakokinetik dan farmakodinamik yang ketat. Oleh karena itu, sinergi antara riset akademik dan industri sangat penting untuk memenuhi standar tersebut. Di Indonesia, penguatan regulasi BPOM terhadap produk berbasis senyawa alam perlu didukung dengan pelatihan dan fasilitas uji yang memadai agar proses registrasi dan komersialisasi dapat berjalan lebih efisien.

penting untuk menekankan bahwa modifikasi senyawa alam bukan hanya soal peningkatan efektivitas, tetapi juga tentang keberlanjutan dan kemandirian farmasi nasional. Dengan memanfaatkan sumber daya lokal dan teknologi modifikasi yang tepat, Indonesia dapat mengurangi ketergantungan terhadap impor bahan baku farmasi dan meningkatkan kapasitas produksi obat dalam negeri. Pendekatan ini sejalan dengan visi pembangunan kesehatan nasional yang berbasis inovasi, kemandirian, dan pemanfaatan kekayaan alam secara bertanggung jawab.

KESIMPULAN

Modifikasi kimia terhadap senyawa alam terbukti memberikan dampak signifikan dalam meningkatkan efektivitas, selektivitas, dan stabilitas senyawa sebagai agen antikanker. Berbagai pendekatan seperti penambahan gugus fungsional, konjugasi dengan molekul polar, substitusi aromatik, dan formulasi berbasis nanopartikel telah berhasil memperkuat mekanisme kerja biologis, termasuk aktivasi caspase, penghambatan jalur NF- κ B, penurunan ekspresi VEGF, dan penghambatan siklus sel. Senyawa termodifikasi seperti EF24, GO-Y030, Curcumin-Nanoform, dan Quercetin-glukosida menunjukkan peningkatan aktivitas sitotoksik dan bioavailabilitas yang signifikan dibandingkan senyawa asalnya.

Selain peningkatan efektivitas biologis, modifikasi juga berkontribusi terhadap pengembangan sediaan farmasi yang lebih stabil, efisien, dan sesuai dengan kebutuhan klinis. Pendekatan ini membuka peluang untuk diversifikasi bentuk sediaan, terapi kombinasi, dan integrasi dengan teknologi penghantaran cerdas. Tantangan translasi dari studi *in vitro* ke uji klinis dapat diatasi melalui sinergi multidisipliner dan dukungan kebijakan yang kuat. Potensi lokal Indonesia dalam eksplorasi senyawa alam juga menjadi kekuatan strategis dalam mewujudkan kemandirian farmasi nasional yang berkelanjutan.

REKOMENDASI

Berdasarkan hasil kajian pustaka terhadap berbagai studi yang relevan, direkomendasikan agar dilakukan penelitian lanjutan berupa uji *in vivo* dan uji klinis untuk memastikan efektivitas dan keamanan senyawa alam termodifikasi. Pengembangan formulasi berbasis nanoteknologi serta eksplorasi senyawa lokal melalui pendekatan modifikasi kimia yang terarah perlu diprioritaskan guna

menghasilkan kandidat obat antikanker yang berdaya saing dan berkelanjutan. Selain itu, integrasi teknologi komputasi seperti QSAR, docking molekuler, dan bioinformatika perlu diperkuat untuk mempercepat proses desain dan seleksi senyawa.

Pemerintah dan institusi riset perlu menyediakan dukungan regulasi, pendanaan, dan fasilitas yang memadai untuk mendorong hilirisasi hasil penelitian. Kolaborasi antara akademisi, industri farmasi, dan komunitas ilmiah internasional sangat penting untuk memperluas dampak dan penerapan hasil riset. Dengan pendekatan yang komprehensif dan berkelanjutan, modifikasi senyawa alam dapat menjadi fondasi inovasi farmasi modern yang tidak hanya efektif secara klinis, tetapi juga berakar pada kekayaan sumber daya alam dan budaya ilmiah lokal.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajijolakewu, Kamoldeen Abiodun, Abiodun Saheed Ayoola, Tariq Oluwakunmi Agbabiaka, Folashade Rahmat Zakariyah, Nike Risikat Ahmed, Olusegun Julius Oyedele, and Alhasan Sani. 2021. "A Review of the Ethnomedicinal, Antimicrobial, and Phytochemical Properties of Musa Paradisiaca (Plantain)." *Bulletin of the National Research Centre* 45(1): 86. doi:10.1186/s42269-021-00549-3.
- Al-Karmalawy, Ahmed A., Mohamed E. Eissa, Nada A. Ashour, Tarek A. Yousef, Arwa Omar Al Khatib, and Samia S. Hawas. 2025. "Medicinal Chemistry Perspectives on Anticancer Drug Design Based on Clinical Applications (2015–2025)." *RSC Advances* 15(43): 36441–71. doi:10.1039/D5RA05472A.
- Alshams, Muna A., Mohamed S. Nafie, Heba F. Ashour, and Asmaa S. A. Yassen. 2025. "A Comprehensive Review and Recent Advances on Isatin-Based Compounds as a Versatile Framework for Anticancer Therapeutics (2020–2025)." *RSC Advances* 15(39): 32188–231. doi:10.1039/D5RA05002B.
- Amin, Saeful, Galuh Taruna Supriatna, Mohamad Idwar Ardian, and Muhammad Iqmal Abdurrahman. 2024. "Potensi Senyawa Turunan Terpenoid Sebagai Agen Anti-Kanker." *Jurnal Ilmu Medis Indonesia* 4(1): 53–61. doi:10.35912/jimi.v4i1.4551.
- Amin, Saeful, Atasya Syamsudin, Fitria Yustianti, and Abstrak Kata Kunci. 2025. 5 Indonesian Research Journal on Education Web Jurnal Indonesian Research Journal on Education *Sinergi Kimia Medisinal Dan Komputasi Modern Dalam Penemuan Obat Antikanker Dari Sumber Alam-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0)*.
- Andreani, Tatiana, Ruoyu Cheng, Khalil Elbadri, Claudio Ferro, Thacilla Menezes, Mayara R. dos Santos, Carlos M. Pereira, and Hélder A. Santos. 2024. "Natural Compounds-Based Nanomedicines for Cancer Treatment: Future Directions and Challenges." *Drug Delivery and Translational Research* 14(10): 2845–2916. doi:10.1007/s13346-024-01649-z.
- Dang, Yu, and Jianjun Guan. 2020. "Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy." *Smart Materials in Medicine* 1: 10–19. doi:10.1016/j.smaim.2020.04.001.
- Elmowafy, Mohammed, Khaled Shalaby, Mohammed H. Elkomy, Omar Awad Alsaidan, Hesham A. M. Gomaa, Mohamed A. Abdelgawad, and Ehab M. Mostafa. 2023. "Polymeric Nanoparticles for Delivery of Natural Bioactive Agents: Recent Advances and Challenges." *Polymers* 15(5): 1123. doi:10.3390/polym15051123.
- El-Seedi, Hesham R., Mohamed S. Refaey, Nizar Elias, Mohamed F. El-Mallah, Faisal M. K. Albaqami, Ismail Dergaa, Ming Du, et al. 2025. "Marine Natural Products as a Source of Novel Anticancer Drugs: An Updated Review (2019–2023)." *Natural Products and Bioprospecting* 15(1): 13. doi:10.1007/s13659-024-00493-5.
- Guo, Kaibo, Yuqian Feng, Xueer Zheng, Leitao Sun, Harpreet S. Wasan, Shanming Ruan, and Minhe Shen. 2021. "Resveratrol and Its Analogs: Potent Agents to Reverse Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Tumors." *Frontiers in Oncology* 11. doi:10.3389/fonc.2021.644134.
- Gupta, Subash C., Sridevi Patchva, and Bharat B. Aggarwal. 2017. "Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials." *AAPS Journal* 15(1): 195–218. doi:10.1208/s12248-012-9432-8.
- Khalifa, Shaden A.M., Nizar Elias, Mohamed A. Farag, Lei Chen, Aamer Saeed, Mohamed Elamir F.

- Hegazy, Moustafa S. Moustafa, et al. 2019. "Marine Natural Products: A Source of Novel Anticancer Drugs." *Marine Drugs* 17(9). doi:10.3390/md17090491.
- Naeem, Abid, Pengyi Hu, Ming Yang, Jing Zhang, Yali Liu, Weifeng Zhu, and Qin Zheng. 2022. "Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives." *Molecules* 27(23): 8367. doi:10.3390/molecules27238367.
- Newman, David J., and Gordon M. Cragg. 2020. "Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019." *Journal of Natural Products* 83(3): 770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
- Rizkirullah, Muhammad Adhitya, Rudi Kartika, Raihan Aswat, Muhammad Haissul Mahrus, Fatur Rahman, Andi Kurniawan, Andi Aulia, et al. *Muhammad Adhitya Rizkirullah Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Mulawarman BEBERAPA JENIS METABOLIT SEKUNDER YANG BERPOTENSI SEBAGAI ANTI KANKER: A MINI REVIEW SOME TYPES OF SECONDARY METABOLITES THAT HAVE POTENTIAL AS ANTI-CANCER: A MINI REVIEW.*
- Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3): 209–49. doi:10.3322/caac.21660.
- Wang, Yanyu, Yanping Zhao, Chaochun Wei, Nana Tian, and Hong Yan. 2021. 44 *Biol. Pharm. Bull (2021) and b Beijing Tide Pharmaceutical Co.* https://github.com/masgils/QSAR_KING.
- Widiandani, Tri. 2015. 3 *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi MODIFIKASI STRUKTUR DAN PREDIKSI AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA BARU TURUNAN ALILTIOUREA SECARA IN SILICO.*
- Zhang, Chaohe, Jiyao Sheng, Guangquan Li, Lihong Zhao, Yicun Wang, Wei Yang, Xiaoxiao Yao, et al. 2020. "Effects of Berberine and Its Derivatives on Cancer: A Systems Pharmacology Review." *Frontiers in Pharmacology* 10. doi:10.3389/fphar.2019.01461.
- Zhang, Weikang, Xiaohang Zheng, Yuhang Gong, Ting Jiang, Jianxin Qiu, Xinhui Wu, Fangying Lu, Zhangfu Wang, and Zhenghua Hong. 2022. "VX-11e Protects Articular Cartilage and Subchondral Bone in Osteoarthritis by Inhibiting the RIP1/RIP3/MLKL and MAPK Signaling Pathways." *Bioorganic Chemistry* 120: 105632. doi:10.1016/j.bioorg.2022.105632.
- Zulfikri, Elzam Naufal. 2024. "POTENSI SENYAWA BIOAKTIF TUMBUHAN SEBAGAI ANTI KANKER: SYSTEMATIC REVIEW." doi:10.5281/zenodo.12372383.