

Review Article: Active Plant Compounds as VEGFR-2 inhibitors for Antiangiogenesis

Nurul Latifah*, Raden Bayu Indradi

Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Provinsi Jawa Barat, Indonesia

Submitted 13 Agustus 2025; Revised 21 Agustus 2025; Accepted 27 Agustus 2025; Published 30 Agustus 2025

*Corresponding author: nurul22010@mail.unpad.ac.id

Abstract

Antiangiogenesis refers to a therapeutic strategy that inhibits the formation of new blood vessels (angiogenesis), by depriving cancer cells of nutrients and oxygen through the reduction of blood vessel tissue. Currently, various antiangiogenesis drugs have been developed with a focus on inhibiting endothelial growth factor such as VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and its receptor, VEGFR-2. Although the drugs currently used are effective in inhibiting angiogenesis, they are also associated with various cardiovascular complications. Therefore, identifying compounds that are both effective and safe for use is of great importance. Numerous studies have been conducted on plant-derived active compounds with potential as antiangiogenic agents. A review was conducted of journals for Indonesian articles "Antiangiogenesis, Active Plant Compounds, Herbal Plants, VEGFR-2 Inhibitors" and English articles "Anti-angiogenic activity, Active Compounds, Herbal Plants, VEGFR-2 Inhibitors." The results obtained indicate that cyperenoic acid from *Croton crassifolius* is the most promising compound as an antiangiogenic agent.

Keywords: Active Plant Compounds, Antiangiogenesis, Herbal Plants, VEGFR-2 Inhibitors

Artikel Review : Kandungan senyawa aktif tanaman sebagai inhibitor VEGFR-2 untuk Antiangiogenesis

Abstrak

Antiangiogenesis merupakan suatu proses atau pengobatan yang bertujuan untuk menghambat pembentukan jaringan pembuluh darah baru atau angiogenesis, dengan menghilangkan aliran nutrisi serta oksigen ke sel kanker melalui penurunan jaringan pembuluh darah. Saat ini, berbagai obat antiangiogenesis telah dikembangkan dengan berfokus untuk menghambat faktor-faktor pertumbuhan endotelial seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan reseptornya, VEGFR-2. Meskipun obat yang digunakan saat ini efektif dalam menghambat angiogenesis, tetapi obat ini juga dikaitkan dengan berbagai komplikasi kardiovaskular. Oleh karena itu, identifikasi senyawa yang efektif dan aman dalam penggunaannya sangat penting. Sudah banyak dilakukan penelitian mengenai senyawa aktif tanaman yang memiliki potensi sebagai agen antiangiogenesis. Peninjauan dilakukan terhadap jurnal untuk artikel Bahasa Indonesia "Antiangiogenesis, Senyawa Aktif Tanaman, Tanaman Herbal, Penghambat VEGFR-2" dan untuk artikel Bahasa Inggris "Anti-angiogenic activity, Active Compounds, Herbal Plants, VEGFR-2 Inhibitors". Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa asam siperenoat dari *Croton crassifolius* merupakan senyawa paling berpotensi sebagai agen antiangiogenik.

Kata Kunci: Antiangiogenesis, Penghambat VEGFR-2, Senyawa Aktif Tanaman, Tanaman Herbal

1. Pendahuluan

Antiangiogenesis merupakan suatu proses atau pengobatan yang bertujuan untuk menghambat pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis, dengan menghilangkan aliran nutrisi serta oksigen ke sel kanker melalui penurunan jaringan pembuluh darah.^{1,2} Angiogenesis memiliki peran yang penting pada pertumbuhan sel kanker, karena keadaan hiperplasia yang kurang mendapat aliran darah yang berubah menjadi pertumbuhan pembuluh darah baru yang tidak teratur sehingga pada akhirnya mengarah pada perkembangan sel kanker.³ Meskipun obat-obat yang digunakan saat ini efektif dalam menghambat angiogenesis, tetapi obat-obat ini juga dikaitkan dengan berbagai komplikasi kardiovaskular. Oleh karena itu, perlu dikembangkan agen antiangiogenesis baru yang tidak hanya menunjukkan efektivitas tapi juga menunjukkan keamanan dalam pengaplikasiannya.³

Saat ini, berbagai obat antiangiogenesis telah dikembangkan, dengan berfokus pada penghambatan faktor-faktor pertumbuhan endotelial seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan reseptornya, VEGFR-2.^{5,6} VEGF dan VEGFR-2 memainkan peran kunci dalam regulasi angiogenesis pada tumor, dan inhibisi terhadap interaksi ini dapat menghambat proses angiogenesis.^{7,8} VEGFR-2 merupakan reseptor yang sangat penting dalam proses angiogenesis. Reseptor ini diaktifkan oleh ligan VEGF, yang merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel pembuluh darah. Penghambatan VEGFR-2 telah terbukti efektif dalam mengurangi pembentukan pembuluh darah yang diperlukan oleh tumor.^{9,10} VEGFR-2 juga dianggap sebagai target potensial dalam terapi kanker, karena menghalangi reseptor ini dapat menghentikan suplai darah ke tumor dan mengurangi kemampuannya untuk menyebar.^{7,11}

Beberapa obat antiangiogenesis yang telah digunakan dalam klinik meliputi Bevacizumab (Avastin), Sorafenib, dan Sunitinib. Bevacizumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan VEGF-A, ligan utama yang mengaktifkan VEGFR-2. Meskipun tidak menghilangkan

secara total, namun bevacizumab dapat memperlambat perkembangan tumor. Akan tetapi penggunaan bevacizumab seringkali disertai dengan efek samping serius, seperti perdarahan dan hipertensi.¹² Sedangkan Sorafenib dan sunitinib adalah inhibitor tirosin kinase yang menargetkan beberapa reseptor termasuk VEGFR-2. Sorafenib digunakan untuk pengobatan kanker hati dan ginjal, sedangkan sunitinib digunakan dalam pengobatan kanker ginjal dan gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Namun, meskipun obat-obat ini menunjukkan efek yang menjanjikan, mereka sering kali dikaitkan dengan efek samping yang signifikan, termasuk kelelahan, diare, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.¹³⁻¹⁶ Oleh karena itu, artikel ini dibuat untuk meninjau senyawa aktif tanaman yang memiliki potensi sebagai agen antiangiogenik

2. Metode

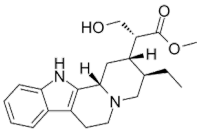
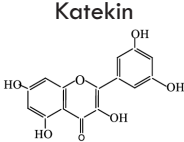
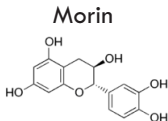
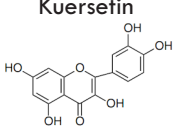
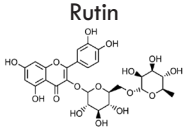
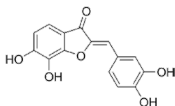
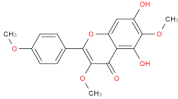
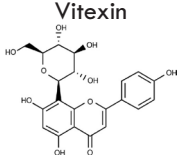
Review artikel dilakukan dengan pemilihan jurnal-jurnal relevan yang ditelusuri melalui database Google Scholar dan PubMed. Kata kunci yang digunakan disesuaikan dengan topik bahasan, yaitu untuk Bahasa Indonesia “Antiangiogenesis, Senyawa Aktif Tanaman, Tanaman Herbal, Penghambat VEGFR-2” dan untuk artikel Bahasa Inggris “*Anti-angiogenic activity, Active Compounds, Herbal Plants, VEGFR-2 Inhibitors*”. Jumlah data awal 193 artikel kemudian dilakukan seleksi lebih lanjut. Proses seleksi dilakukan dengan mempertimbangkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan sebelumnya meliputi tahun publikasi yaitu 10 tahun terakhir, ketersediaan teks jurnal lengkap, serta relevansi dengan fokus review artikel. Adapun kriteria eksklusi yang ditetapkan berupa review artikel, senyawa uji bukan berasal dari tumbuhan, dan tidak menyebutkan mekanisme molekuler penghambatan VEGFR-2. Jurnal riset akhir yang terseleksi adalah 6 jurnal referensi.

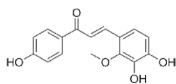
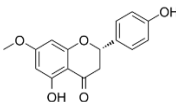
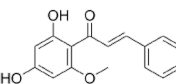
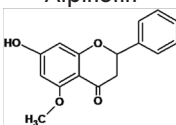
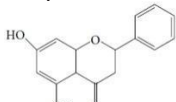
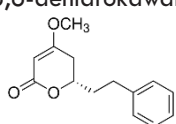
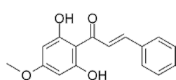
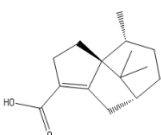
3. Hasil

Setelah dilakukan penelusuran, diperoleh 6 artikel yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan. Artikel-artikel tersebut membahas berbagai senyawa aktif tanaman

yang berpotensi sebagai agen antiangiogenik melalui mekanisme penghambatan VEGFR-2. Senyawa aktif tanaman yang memiliki potensi sebagai agen angiogenik melalui penghambatan VEGFR-2 dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2. Tiga tahapan utama BPOM dalam pengawasan produk

Nama Tanaman	Senyawa Aktif	Struktur	Jenis Pengujian	Hasil Penelitian	Referensi
<i>Catharanthus roseus</i>	(16R)-Dihydrositsirikine		<i>In silico</i>	Senyawa (16R)-Dihydrositsirikine memenuhi kriteria ADMET serta menunjukkan afinitas pengikatan yang stabil dengan domain kinase VEGFR-2 (TKD)	17
<i>Elaeagnus umbellata</i>	Katekin, Morin, Kuersetin, dan Rutin	Katekin  Morin  Kuersetin  Rutin 	<i>In silico</i> & <i>in vitro</i>	Uji aktivitas antiangiogenik dilakukan dengan uji CAM yang menunjukkan penghambatan sebesar 62,3% pembentukan pembuluh darah.	4
<i>Rosa indica</i>	Maritimetin, Santin, dan Vitexin	Maritimetin  Santin  Vitexin 	<i>In silico</i>	Senyawa maritimetin menunjukkan energi pengikatan -10,2 kcal/mol yang lebih kuat dibandingkan sorafenib dan senyawa santin yang menunjukkan energi pengikatan -9,8 kcal/mol.	18

<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Licochalcone B		<i>In silico</i>	Menunjukkan kemampuan penetrasi sel yang cukup berdasarkan hasil analisis ADMET dengan nilai HIA sebesar 88.51% dan nilai Caco-2 18.50 nm/detik dan nilai <i>pharmacophore fit score</i> terbaik yaitu sebesar 45,78.	12
<i>Boesenbergia rotunda</i>	sakuranetin, cardamonin, alpinetin, 2S-pinocembrin, 5,6-dehidrokawain, dan pinostrobin chalcone	Sakuranetin  Cardamonin  Alpinetin  2S-pinocembrin  5,6-dehidrokawain  Pinostrobin chalcone 	<i>In silico</i>	Dari 20 senyawa, 7 senyawa diantaranya diprediksi memiliki aktivitas antikanker dengan menargetkan protein yang terkait dengan jalur perkembangan kanker seperti jalur PI3K/Akt, FOXO, JAK/STAT, dan pensinyalan estrogen	19
<i>Croton crassifolius</i>	Asam siperenoat		<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	Asam siperenoat mempengaruhi interaksi antara VEGF dan VEGFR2 dengan menurunkan ekspresi fosforilasi VEGFR2. Selain itu, asam siperenoat secara signifikan menekan pertumbuhan tumor pada mencit sebesar 9,2% dan 31,4% dengan konsentrasi berturut turut 10 dan 25 mg/kg.	7

dalam pengobatan tradisional sebagai obat. Senrung et al (2024), melakukan studi melalui pendekatan *in silico* menggunakan perangkat lunak PyRx untuk melakukan skrining virtual terhadap 36 fitokonstituen *C. roseus* dengan menilai afinitas ikatannya terhadap VEGFR-2 TKD. Studi *in silico* memprediksi afinitas ikatan (binding affinity) antara ligand dengan situs aktif protein target berdasarkan nilai energi pengikatan (binding energy). Semakin negatif nilai energi pengikatan, semakin kuat interaksi ligand dengan target protein, yang menunjukkan kemampuan ligand untuk menduduki situs aktif dan berpotensi menghambat fungsi katalitik enzim. Senyawa yang menunjukkan afinitas ikatan tertinggi kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan penambatan molekular, meliputi evaluasi stabilitas kompleks senyawa-protein melalui perhitungan Root Mean Square Deviation (RMSD) dan Root Mean Square Fluctuation (RMSF), serta interaksi hidrogen. Salah satu senyawa yang terdapat pada tanaman ini, yaitu (16R)-Dihydrositsirikine menunjukkan afinitas pengikatan yang stabil dengan domain kinase VEGFR-2 (TKD). Senyawa ini juga memenuhi kriteria ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity), menjadikannya kandidat yang aman untuk pengembangan obat.¹⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Senrung et al (2024), hasil molecular docking menunjukan bahwa senyawa (16R)-Dihydrositsirikine mampu berikatan dengan ATP binding pocket pada domain tirosin kinase VEGFR-2 dengan energi pengikatan (binding affinity) $-7,2$ kcal/mol. Nilai ini lebih negatif dibandingkan energi pengikatan ATP sendiri ($-6,6$ kcal/mol), yang menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki afinitas yang lebih kuat terhadap situs aktif VEGFR-2 daripada ligan endogen. Selain afinitas tinggi, prediksi ADMET dari (16R)-Dihydrositsirikine menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki profil farmakokinetik yang menguntungkan dan diprediksi non-toksik sehingga diprediksi dapat mengurangi risiko efek samping kardiovaskular yang umum pada agen antiangiogenik. Analisis molecular dynamics (MD) simulation menunjukkan bahwa

kompleks antara (16R)-Dihydrositsirikine dan VEGFR-2 TKD stabil selama simulasi dinamis, dengan pembentukan ikatan hidrogen yang konsisten. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa tidak hanya mampu berikatan dengan VEGFR-2 tetapi juga mempertahankan posisi pengikatan dalam kondisi yang menyerupai lingkungan biologis. Kemudian pada perhitungan energi bebas pengikatan melalui MM-GBSA juga menunjukkan bahwa (16R)-Dihydrositsirikine memiliki energi bebas pengikatan yang menguntungkan terhadap VEGFR-2. Senyawa (16R)-Dihydrositsirikine menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat obat anti-angiogenik berdasarkan data *in silico*, tetapi efektivitas klinisnya belum terkonfirmasi.¹⁷ Oleh karena itu, perlu dilakukan tahap penelitian selanjutnya untuk memastikan potensi terapeutiknya dapat direalisasikan.

4.2. *Elaeagnus umbellata*

Elaeagnus umbellata merupakan tanaman buah beri yang termasuk ke dalam famili Elaeagnaceae. *E. umbellata* telah digunakan sebagai agen antimikroba, antidiabetik, antimutagenik, antioksidan, antikanker, antiulserogenik, antiinflamasi, neuroprotektif, dan antinosiseptif. Selain itu, *E. umbellata* mengandung banyak vitamin A, C, dan E, mineral, flavonoid, alkaloid, steroid, terpenoid, saponin, asam lemak esensial, dan asam fenolik. Nazir et al (2025), melakukan studi mengacu pada penelitian sebelumnya, dimana pada uji CAM (chorioallantoic membrane assay) aktivitas antiangiogenik ditunjukan oleh ekstrak metanol dan fraksi etil asetat dan kloroform dari *E.umbellata*. Dalam uji CAM, ekstrak kloroform menunjukkan aktivitas antiangiogenik dengan nilai IC_{50} sebesar 65,02, yang mendekati standarnya. Selanjutnya dilakukan penambatan molekular untuk memahami mekanisme pengikatan senyawa yang diidentifikasi terhadap reseptor VEGFR-2. Sebanyak 12 senyawa yang teridentifikasi dalam ekstrak metanol dan fraksi etil asetat dan kloroform, yaitu katekin, katekin hidrat, asam klorogenat, asam elagat, epigalokatekin galat, asam galat, asam malat, asam mandelic, morin,

phloroglucinol, kuersetin, dan rutin.⁴

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Nazir et al (2025), hasil penambatan molekul, katekin memiliki afinitas pengikatan paling besar yaitu -9,4 kkal/mol. Selain itu, 4 senyawa lainnya, yaitu katekin hidrat, morin, kuersetin, dan rutin, menunjukkan afinitas pengikatan kurang dari -9,0 kkal/mol, yang menunjukkan nilai energi pengikatan ≤ -9 kkal/mol terhadap VEGFR-2 dipandang memiliki kemampuan untuk bersaing secara efektif dengan ligan endogen (seperti ATP) pada situs aktif domain tirosin kinase. Kelima senyawa tersebut menunjukkan interaksi kuat dengan VEGFR-2.⁴ Selain itu, analisis interaksi molekuler menunjukkan bahwa kelima senyawa tersebut membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu-residu kunci di situs aktif VEGFR-2, yang memperkuat afinitas pengikatan dan orientasi yang mendukung penghambatan aktivitas kinase. Kemudian pada penelitian sebelumnya ekstrak *E. umbellata*, khususnya fraksi yang kaya senyawa tersebut, mampu menghambat pembentukan pembuluh darah pada assay CAM dengan IC_{50} yang menjanjikan ($\sim 65 \mu\text{g/mL}$), memberikan bukti tambahan bahwa efek antiangiogenesis tidak hanya terlihat secara komputasi.¹⁵ Berdasarkan hasil tersebut, senyawa dalam *E. umbellata*, terutama kuersetin dan morin menunjukkan potensi antiangiogenik yang menjanjikan secara *in silico* dan *in vitro*. Namun, masih diperlukan penelitian lanjutan untuk mengkonfirmasi potensi teurapeutiknya melalui uji *in vivo*.

4.3. *Rosa indica*

Rosa indica merupakan tanaman mawar yang termasuk ke dalam famili Rosaceae. *R. indica* telah banyak digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional seperti untuk infeksi bakteri dan amandel. Hariharan et al (2024), melakukan studi ekstraksi daun *R. indica* dengan etanol 70% dan dilakukan uji fitokimia. Skrining fitokimia dilakukan pada ekstrak metanol : aseton (1 : 1), skrining fitokimia tersebut meliputi uji alkaloid dengan menggunakan asam pikrat, uji tanin menggunakan FeCl_3 1%, uji flavonoid dengan NaOH, uji glikosida dengan NaOH, uji saponin,

uji steroid dengan menggunakan kloroform. Hasil skrining 100 g ekstrak metanol : aseton *R. indica* menunjukkan jumlah alkaloid yang tinggi sebesar 4,4 mg, flavonoid sebesar 11,41 mg, dan polifenol sebesar 16,66 mg. Sedangkan kadar tanin ditemukan jauh lebih sedikit dibandingkan komponen lainnya, yaitu sebesar 0,72 mg. Pada penelitian ini juga dilakukan analisis menggunakan HRLCMS-QTOF (*High resolution Liquid Chromatography-Mass spectrometry Quadrupole Time-of-Flight*) yang dilakukan antara lain untuk memastikan senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak, menggunakan kolom Agilent ZORBAX Eclipse Plus-C18 150x2.1 MM dan pelarut asetonitril untuk pelarut B dan 0,1% asam format dalam Milli-Q untuk pelarut A. Berdasarkan hasil analisis tersebut, ekstrak *R. indica* tersebut mengandung stignin, punikakortein B, myricitrin, maritimetin, Santin, Vitexin, dan senyawa lainnya. Dari senyawa yang teridentifikasi tersebut digunakan perangkat lunak Swiss ADME untuk mengevaluasi prediksi *in silico* dari parameter ADME. Diantara beberapa senyawa yang diidentifikasi, hanya 11 senyawa yang menunjukkan sifat menyerupai obat. Diantara senyawa-senyawa tersebut, Maritimetin dan Santin menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat, lebih tinggi dari penghambat standar. Selain itu, Vitexin menunjukkan tingkat afinitas pengikatan yang sama sebesar -7,387 kkal/mol dengan inhibitor standar.¹⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Hariharan et al (2024), menunjukkan bahwa maritimetin dan santin memiliki ikatan afinitas yang lebih kuat terhadap domain aktif VEGFR-2 dibandingkan dengan inhibitor standar yang digunakan sebagai kontrol dalam docking. Nilai *binding energy* yang lebih negatif menandakan bahwa senyawa-senyawa ini dapat bersaing secara kompetitif dalam pengikatan situs ATP-binding VEGFR-2, yang esensial untuk menghambat aktivitas tirosin kinase yang memicu jalur angiogenesis. Selanjutnya, santin, maritimetin, dan vitexin kemudian diuji melalui simulasi dinamika molekuler (MD). Hasilnya menunjukkan bahwa RMSD (*Root Mean Square Deviation*) untuk kompleks protein-ligand berada di bawah 4 Å

sepanjang simulasi, baik untuk protein maupun ligan. Hal tersebut menunjukkan bahwa stabilitas tinggi dari kompleks VEGFR-2 dengan senyawa-senyawa tersebut, kompleks ligand-VEGFR-2 yang stabil dalam simulasi dinamika molekuler cenderung memiliki potensi yang lebih tinggi untuk diteruskan ke uji biologi lanjutan sebagai inhibitor kinase^{1,18}. Senyawa dalam *R. indica*, terutama marimetin dan santin menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat obat antiangiogenik berdasarkan data *in silico* dan *in vitro*. Kedua senyawa tersebut memiliki afinitas yang lebih tinggi yang menunjukkan potensi penghambatan yang selektif. Namun, efektivitas terapeutiknya harus dikonfirmasi dengan uji *in vivo* dan studi farmakokinetik lebih lanjut.

4.4. *Glycyrrhiza glabra*

Akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) merupakan tanaman dengan kandungannya yang kaya akan flavonoid seperti isoliquiritigenin, liquiritigenin, licochalcone, and glabridin. Izzaturahmi et al (2023), melakukan *in silico* untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif dari akar manis sebagai penghambat VEGFR-2 pada kanker payudara. Metode yang digunakan meliputi prediksi *Lipinski's Rule of Five* (RO5), analisis ADMET, penambatan molekular, dan pemodelan farmakofor. Prediksi *Lipinski's Rule of Five* dilakukan untuk mengetahui profil fisikokimia dari senyawa yang akan diuji agar dapat ditentukan kemampuan senyawa uji menjadi obat sediaan oral, dan didapatkan 16 senyawa akar manis yang memenuhi kriteria. Dari ke-16 senyawa tersebut dilakukan penentuan ADMET melalui situs PreADMET, didapatkan hasil 15 senyawa memenuhi nilai HIA yang baik yaitu memenuhi syarat 70-100%. Selain itu, 13 senyawa memiliki ikatan yang kuat dengan menunjukkan nilai PBB>90%. Berdasarkan hasil tersebut, Licochalcone B menunjukkan profil farmakokinetik terbaik dengan nilai HIA sebesar 88,51% dan nilai Caco-2 18,50 nm/detik (sedang), menunjukkan kemampuan penetrasi sel yang cukup. Selanjutnya pada penambatan molekular, akan didapatkan juga nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) yang menunjukkan afinitas antara

ligan uji dengan protein. Hasil menunjukkan terdapat senyawa-senyawa yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu kaempferol, formonetin, apigenin, dan licochalcone B, dan kuersetin. Dengan nilai terendah dimiliki oleh kuersetin, yaitu sebesar -8,77 kkal/mol dan K_i 347.85 μM . Semakin kecil nilai energi bebas ikatan (ΔG), maka interaksi antara ligan dengan enzim akan semakin stabil. Selanjutnya dilakukan pemodelan skrining farmakofor menggunakan software Ligandscout. Senyawa terbaik pada hasil skrining farmakofor adalah licochalcone B karena memiliki nilai *pharmacophore fit score* terbaik yaitu sebesar 45,788.¹²

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Izzaturahmi et al (2023), dari 16 senyawa, senyawa Licochalcone B menunjukkan potensi kuat sebagai inhibitor VEGFR-2 berdasarkan hasil studi *in silico* dengan profil farmakokinetik, ADMET, dan afinitas pengikatan yang sangat baik. Nilai energi bebas pengikatan (ΔG) -8,17 kkal/mol yang dicatat untuk Licochalcone B menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki afinitas ikatan yang cukup kuat terhadap domain aktif VEGFR-2 dalam simulasi *docking*. Nilai energi *docking* ini berada dalam rentang yang biasanya dianggap penting secara komputasi untuk mengindikasikan interaksi yang stabil antara ligan dan target protein, khususnya dalam konteks kompetisi dengan ATP di situs katalitik kinase. Pada analisis interaksi molekuler Licochalcone B membentuk ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik dengan residu penting dalam site aktif VEGFR-2 — termasuk Asp1046, Glu885, dan Cys919 — yang diketahui berperan dalam pengikatan ATP dan aktivitas katalitik tirosin kinase.¹² Interaksi dengan residu-residu ini merupakan ciri khas dari mekanisme kerja inhibitor kinase yang efektif, karena mereka secara langsung mengganggu kemampuan domain kinase untuk memfosforilasi substrat downstream.¹ Namun, efektivitas klinisnya perlu dikonfirmasi dengan penelitian lanjutan berupa uji *in vitro* dan *in vivo* untuk validasi mekanisme aksi, toksisitas, dan farmakokinetik sebelum dapat dikembangkan sebagai agen antiangiogenik yang efektif.

4.5. *Boesenbergia rotunda*

Rimpang temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) merupakan tanaman yang termasuk ke dalam famili Zingiberaceae. Widyandana et al (2022), melakukan studi in silico berdasarkan basis data KNApSAcK, dimana *B. rotunda* mengandung 20 metabolit, yang didominasi oleh gugus kalkon dan flavonoid, yang telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas antiangiogenik dan antikanker. Kemudian dilakukan skrining kemiripan obat untuk memilih senyawa yang memiliki karakteristik mirip obat. Dari 20 senyawa, 7 senyawa diantaranya diprediksi memiliki aktivitas antikanker yaitu sakuranetin, cardamonin, alpinetin, 2S-pinocembrin, 7,4'-dihydroxy-5-methoxyflavanone, 5,6-dehydrokawain, dan pinostrobin chalcone. Senyawa-senyawa ini menargetkan protein yang terkait dengan jalur perkembangan kanker seperti jalur PI3K/Akt, FOXO, JAK/STAT, dan pensinyalan estrogen. Selain itu, penelitian in vitro dilakukan dengan pengukuran toksisitas, rhodamine 123, dan uji apoptosis pada sel T47D. Uji toksisitas bertujuan untuk menganalisis efek toksik ekstrak terhadap sel T47D, dan hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol *B. rotunda* jauh lebih toksik terhadap sel T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 40,4 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan ekstrak air dengan nilai IC_{50} sebesar 355,5 $\mu\text{g/mL}$. Aktivitas antikanker *B. rotunda* melalui studi in vitro menegaskan bahwa ekstrak *B. rotunda* bersifat sitotoksik kuat dan menginduksi apoptosis lini sel kanker payudara. Pada penelitian ini juga dilakukan penambatan molekular, dimana senyawa 5,6-Dehydrokawain dan 2S-pinocembrin secara stabil mengikat VEGFR1 dan VEGFR223.¹⁹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Widyandana et al (2022), senyawa-senyawa dalam ekstrak *B. rotunda* menunjukkan potensi kuat sebagai agen angiogenik dengan mekanisme penghambatan VEGFR-2 dan induksi apoptosis. Hasil menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki prediksi afinitas pengikatan yang signifikan dengan domain aktif protein, yang diprediksi stabil selama simulasi dan mampu berinteraksi

dengan residu penting dalam situs aktif. Prediksi in silico tentang target protein termasuk VEGFR-2 didukung oleh hasil in vitro yang menunjukkan bahwa ekstrak temu kunci efektif menekan viabilitas dan meningkatkan apoptosis pada sel kanker T47D.¹⁹ Namun, efektivitas klinis dan keamanan senyawa tersebut masih perlu dibuktikan melalui tahapan penelitian lanjutan, terutama uji in vivo dan studi farmakokinetik, sebelum dapat dikembangkan menjadi terapi yang efektif dan aman.

4.6. *Croton crassifolius*

Croton crassifolius merupakan tanaman yang termasuk ke dalam famili Euphorbiaceae. Salah satu komponen fitokimia utama dari tanaman ini adalah asam siperenoat yang menunjukkan sifat antiangiogenik dengan menghambat pembentukan pembuluh darah pada ikan zebra. Huang et al (2020), melakukan studi efek penghambatan asam siperenoat terhadap proliferasi HUVEC (*Human umbilical vein endothelial cells*) yang diinduksi oleh VEGF dievaluasi menggunakan uji penghitungan sel. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, jumlah sel pada kelompok yang mendapat perlakuan VEGF meningkat menjadi 137,5% dari kontrol, menunjukkan bahwa VEGF dapat menginduksi proliferasi HUVEC. Namun, pada sel yang mendapat perlakuan asam siperenoat dengan konsentrasi yang meningkat, jumlah sel secara signifikan menurun semakin meningkatnya dosis. Oleh karena itu, asam siperenoat pada dosis non-sitotoksik dapat secara signifikan menghambat proliferasi HUVEC yang diinduksi oleh VEGF. Selanjutnya melalui metode *western blotting*, untuk melihat ekspresi protein yang terkait dengan sinyal angiogenesis yang dimediasi oleh VEGFR-2. Berdasarkan hasil analisis tersebut, ekspresi fosforilasi VEGFR-2 pada HUVEC meningkat setelah perlakuan dengan VEGF dan sel yang mendapat perlakuan berbagai konsentrasi asam siperenoat dan VEGF, ekspresi fosforilasi VEGFR2 menurun secara bergantung pada dosis dan tingkat total VEGFR2 tidak mengalami perubahan yang signifikan. Hasil menunjukkan bahwa asam siperenoat mempengaruhi interaksi

antara VEGF dan VEGFR2. Selain itu, mencit yang diinduksi tumor dengan disuntikan MDAMB-231, dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kontrol yang tidak diinjeksikan dengan asam siperenoat, kelompok dosis rendah yang diinjeksikan 12,5 mg/kg asam siperenoat, dan kelompok dosis tinggi yang diinjeksikan 26 mg/kg asam siperenoat. Injeksi asam siperenoat diberikan sekali setiap dua hari, dengan dilarutkan dalam larutan yang mengandung 0,1 M Na_2CO_3 (32%, V/V), 0,1 M NaHCO_3 (48%, V/V) dan polyethylene glycol 300 (20%, V/V).²⁰

Berdasarkan hasil analisis tersebut, asam siperenoat secara signifikan menekan pertumbuhan tumor dibandingkan dengan kelompok kontrol. Studi *in silico* menunjukkan bahwa asam siperenoat dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu penting. Residu ini adalah bagian dari situs katalitik di mana ATP biasanya berikatan untuk mengaktifkan kinase. Oleh karena itu, ligan yang menempati or menghancurkan situs ini dapat mencegah fosforilasi dan aktivitas sinyal VEGFR-2. Secara *in vitro* asam siperenoat secara signifikan menghambat proliferasi, invasi, migrasi, dan pembentukan lapisan tubular sel endotel (HUVECs) yang diinduksi oleh VEGF, tanpa menunjukkan toksisitas yang berarti terhadap sel. Tingkat penghambatan tumor adalah 9,2% dan 31,4% setelah perlakuan dengan asam siperenoat pada konsentrasi 10 dan 25 mg/kg. Setelah perlakuan dengan asam siperenoat, ekspresi fosforilasi VEGFR2 di tumor menurun. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan dalam berat badan tikus yang diamati di antara semua kelompok dan tidak ada kelainan patologi yang terlihat pada organ utama termasuk jantung, hati, limpa, paru-paru, dan ginjal.²⁰

5. Simpulan

Berdasarkan hasil peninjauan artikel, diketahui bahwa beberapa senyawa aktif tanaman memiliki potensi sebagai agen terapi antiangiogenesis melalui jalur penghambatan VEGFR-2. Telah ditunjukkan bahwa beberapa senyawa yang berasal dari tanaman mampu mencegah pembentukan pembuluh darah baru dan juga menghambat

proliferasi dan pertumbuhan sel kanker. Dari hasil peninjauan, asam siperenoat dari *Croton crassifolius* dan Licochalcone B dari *Glycyrrhiza glabra* merupakan senyawa paling berpotensi sebagai agen antiangiogenik. Asam siperenoat sudah terbukti menekan pertumbuhan tumor dan menurunkan ekspresi VEGFR-2 pada uji *in vivo* tanpa efek toksik, sedangkan Licochalcone B telah menunjukkan profil farmakokinetik, ADMET, dan afinitas pengikatan yang sangat baik melalui uji *in silico*.

Daftar Pustaka

1. Latief, M., Melani, F., Yusnaidar, Y., dan Tarigan, I. L. 2025. In-silico of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2) Inhibitors of Seven Bioactive Compounds from *Sonneratia alba*. *Chimica et Natura Acta*. Vol 13 (2) : 127-137.
2. Li, M. dan Kroetz, D. L. 2018. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacology & therapeutics*. Vol 182 : 152–160.
3. Huang, W., Liang, Y., Chung, H. Y., Wang, G., Huang, J. J., Li, Y. (2020). Cyperenoic acid, a sesquiterpene derivative from *Croton crassifolius*, inhibits tumor growth through anti-angiogenesis by attenuating VEGFR2 signal pathway in breast cancer. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*.
4. Nazir, N., Waqar, A., Zaib Khan, A., Ali Khan, A., Aziz, T., & Alasmari, A. F. (2025). Antiangiogenic potential of *Elaeagnus umbellata* extracts and molecular docking study by targeting VEGFR-2 pathway. *Open Medicine*, 20(1), 20241083.
5. Abuzenadah, A. M., Al-Sayes, F., Mahafujul Alam, S. S., Hoque, M., Karim, S., Hussain, I. M. R., & Tabrez, S. 2022. Elucidating Antiangiogenic Potential of *Rauwolfia serpentina*: VEGFR-2 Targeting-Based Molecular Docking Study. *Evidence-based complementary and alternative medicine*.
6. Madu, C. O., Wang, S., Madu, C. O., & Lu, Y. 2020. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cancer*. Vol 11 (15), 4474–

- 4494.
7. Modi, S., J. dan Kulkarni, V. M. 2019. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR-2)/KDR Inhibitors: Medicinal Chemistry Perspective. *Medicine in Drug Discovery*. Vol 2
 8. Park, J.Y., Park, D.H., Jeon, Y., Kim, Y.J., Lee, J., Shin, M.S., Kang, K. S., Hwang, G.S., Kim, H. Y., dan Yamabe, N. 2018. Eupatilin inhibits angiogenesis-mediated human hepatocellular metastasis by reducing MMP-2 and VEGF signaling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol 28 (19) : 3150-3154.
 9. Liu, ZL., Chen, HH., Zheng, LL. 2023. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Sig Transduct Target Ther*. Vol 8 : 198
 10. Maria, C., Kesuma, D., Kirtishanti, A., Sumartha, I. G. A., dan Amelia, M. A. 2024. Activities of Chalcone Derivatives from *Boesenbergia rotunda* Against Human Estrogen Receptor Alpha of Breast Cancer by In Silico. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*. Vol 10 (10) : 8117–8126.
 11. Lopes-Coelho, F., Martins, F., Pereira, S. A., & Serpa, J. (2021). Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3765.
 12. Izzaturahmi, A. S., Pauziah, A. S. U., Virliana, A., Sitinjak, G. M. L., Ramadhiany, Z. Z., Elaine, A. A., Sitinjak, B.D.P, dan Aulifa, D. L. 2023. In Silico Study of Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) on VEGFR-2 Receptors in Breast Cancer. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. Vol 3 (3) : 137-153.
 13. Chaudhari, P. J., Nemade, A. R. Dan Shirkhedkar, A. A. 2024. Recent updates on potential of VEGFR-2 small-molecule inhibitors as anticancer agents. *RSC Advances*. 45.
 14. Goleij, P., Khandan, M., Tabari, M. A. K., Snaye, O. M., Alijanzadeg, D., Soltani, A., Hosseini, Z., Larsen, D., Khan, H., Kumar, P. 2024. Unlocking the Potential: How Flavonoids Affect Angiogenesis, Oxidative Stress, Inflammation, Proliferation, Invasion, and Alter Receptor Interactions in Endometriosis. *Food Science & Nutrition*. Vol 13 (1) : 4607.
 15. Deng, Z., Xiao, S., He, Y. Y., Guo, Y., dan Tang, L. J. 2025. Sorafenib-induced cardiovascular toxicity: A cause for concern. *Chemico-Biological Interactions*. Vol 410 (1) : 1-12.
 16. Hansen, C. R., Grimm, D., Bauer, J., Wehland, M., Magnusson, N. E. 2017. Effects and Side Effects of Using Sorafenib and Sunitinib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *International journal of molecular sciences*. Vol 18 (2) : 461.
 17. Senrunga, A., Kumar, D., Bhardwaj, N., Sharma, K., Sharma, H., Pandey, S., & Mathur, D. (2024). Discovery of novel bioactive compounds in *Catharanthus roseus* exhibiting anti-angiogenic activity against VEGFR-2 TKD for Glioblastoma tumor growth suppression. *Biomedical and Therapeutics Letters*, 11(2), 912-912.
 18. Hariharan, S., Job, N., Nevin, K. G., & Gangadharan, A. K. (2024). *Rosa indica* Leaf Contains Molecules with Promising Antioxidant, Antimicrobial and Anticancer Effects in vitro with Strong Interaction with Human VEGFR2 in silico. *Pharmacognosy Research*, 16(4).
 19. Widyananda, M. H., Wicaksono, S. T., Rahmawati, K., Puspitarini, S., Ulfa, S. M., Jatmiko, Y. D., Masruri, M., & Widodo, N. (2022). A Potential Anticancer Mechanism of Finger Root (*Boesenbergia rotunda*) Extracts against a Breast Cancer Cell Line. *Scientifica*, 2022, 9130252.
 20. Huang, W., Liang, Y., Chung, H. Y., Wang, G., Huang, J. J., Li, Y. (2020). Cyperenoic acid, a sesquiterpene derivative from *Croton crassifolius*, inhibits tumor growth through anti-angiogenesis by attenuating VEGFR2 signal pathway in breast cancer. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*.