

INTISARI

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) merupakan salah satu subtype kanker payudara dengan prognosis paling buruk, yang ditandai dengan absennya ekspresi reseptor tertentu. Senyawa kalkon berbasis klorotiofena merupakan senyawa potensial yang terbukti memiliki aktivitas antikanker. Namun potensi aktivitasnya terhadap TNBC belum pernah diketahui. Penelitian ini melakukan evaluasi aktivitas antikanker dan identifikasi target potensial senyawa tersebut pada TNBC melalui kajian sitotoksitas, uji selektivitas, *network pharmacology*, analisis SwissADME dan *molecular docking*. Hasil skrining menunjukkan terdapat tiga senyawa dengan aktivitas sitotoksitas yang baik meliputi senyawa K4 (32,78 µg/mL), K5 (65,88 µg/mL) dan K6 (12,78 µg/mL) dengan indeks selektivitas < 2 yang menandakan senyawa toksik terhadap sel normal. Target utama yang ditemukan untuk senyawa tersebut meliputi NFκB1, JUN, mTOR, EGFR, dan PARP1 yang mendasari aktivitas antikanker melalui mekanisme anti-proliferatif dan *synthetic lethality*. Penghambatan proliferasi juga dikonfirmasi melalui jalur PI3K/Akt yang diperkaya oleh target-target yang ditemukan tersebut. Ketiga senyawa menunjukkan kesesuaian parameter farmakokinetik awal berdasarkan evaluasi Lipinski's pada SwissADME. Hasil *molecular docking* juga menunjukkan prediksi pengikatan yang baik dengan kecenderungan energi minimal untuk target-target dan senyawa dapat berikatan. Hasil studi ini berhasil mengungkap aktivitas antikanker senyawa turunan kalkon terhadap sel TNBC, khususnya senyawa K4, K5 dan K6 melalui mekanisme utama sebagai agen anti-proliferatif. Namun senyawa tidak menunjukkan selektivitas yang baik terhadap sel normal.

Kata kunci : TNBC, kalkon, sitotoksitas, *network pharmacology*, *molecular docking*

ABSTRACT

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer with the poorest prognosis, characterized by the absence of specific receptor expression. Chlorothiophene-based chalcone derivatives are promising anticancer agents; however, their effects against TNBC have not yet been elucidated. This study evaluated the anticancer activity and identified potential targets of these compounds in TNBC using cytotoxicity assays, selectivity tests, network pharmacology, SwissADME analysis, and molecular docking. Cytotoxicity screening revealed three compounds with notable activity: K4 (32.78 $\mu\text{g/mL}$), K5 (65.88 $\mu\text{g/mL}$), and K6 (12.78 $\mu\text{g/mL}$), all with selectivity indices <2 , indicating they are toxic to normal cells. The main predicted targets, NFKB1, JUN, mTOR, EGFR, and PARP1, underline the compounds' anticancer effects through anti-proliferative and synthetic lethality mechanisms. Proliferation inhibition was further confirmed through the PI3K/Akt signaling pathway, which was enriched among the identified targets. These three compounds showed agreement with the initial pharmacokinetic parameters based on Lipinski's evaluation using SwissADME. Molecular docking analysis also demonstrated favorable binding predictions, as indicated by low binding energies between the compounds and their respective targets. Overall, this study revealed the anticancer potential of chlorothiophene-based chalcone derivatives against TNBC cells, particularly K4, K5, and K6, which primarily exert anti-proliferative effects. However, the compound shows poor selectivity against normal cells.

Keywords: TNBC, chalcone, cytotoxicity, network pharmacology, molecular docking