



Review Artikel

Uji *In Silico* Interaksi Senyawa Tropis Alami dan Sintetik Terhadap Protein *Bcl-2* Sebagai Agen Antikanker Payudara

Stefany Therisia, Masriani*

*Penulis korespondensi: masriani@fkip.untan.ac.id

Program Studi Pendidikan Kimia Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Tanjungpura

Abstrak

Penyebab kematian utama bagi perempuan secara global adalah penyakit kanker payudara (*breast cancer*). Resistensi terhadap kemoterapi dan efek samping pengobatan konvensional mendorong pencarian agen terapi alternatif berbasis senyawa alami. Salah satu target molekuler yang penting dalam mekanisme apoptosis sel kanker adalah protein *Bcl-2* dan keluarganya. Studi ini bertujuan meninjau secara sistematis hasil *molecular docking in silico* senyawa alami dari tanaman tropis dan sintetik terhadap protein *Bcl-2* sebagai target pengembangan terapi kanker payudara. Sebanyak 19 artikel orisinal lima tahun terakhir dianalisis berdasarkan sumber senyawa (tanaman atau sintetik), senyawa aktif, kode protein (PDB), serta nilai afinitas ikatan. Hasil menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki potensi sebagai inhibitor *Bcl-2* dengan nilai afinitas yang kuat, antara lain *Niaziminin B* dari *Moringa oleifera* (−14.96 kcal/mol) sebagai salah satu yang tertinggi. Tinjauan ini menegaskan potensi senyawa alami dari tanaman tropis dan sintetik sebagai kandidat terapi kanker payudara melalui mekanisme inhibisi *Bcl-2*. Uji lanjutan seperti uji *in vitro* dan uji *in vivo* diperlukan untuk memastikan aktivitas biologis serta toksisitas dari berbagai senyawa alam maupun sintetik dalam pengembangan obat.

Kata kunci: Kanker payudara; *Bcl-2*; Penambatan molekuler; Tumbuhan tropis; Senyawa sintetik.

In Silico Study of Tropical and Synthetic Compounds Targeting *Bcl-2* Protein as Breast Cancer Therapeutic Agents

Abstract

Breast cancer remains the leading cause of death among women worldwide. Resistance to chemotherapy and adverse effects of conventional treatments have driven the search for alternative therapeutic agents derived from natural compounds. One of the key molecular targets involved in cancer cell apoptosis is the *Bcl-2* protein family. This study aimed to systematically review *in silico* molecular docking studies of natural compounds from tropical plants and synthetic molecules targeting the *Bcl-2* protein as potential therapeutic agents for breast cancer. A total of 19 original research articles published in the last five years were analyzed based on the source of compounds (plant-derived or synthetic), active constituents, protein database (PDB) codes, and binding affinity values. The results indicated that most compounds demonstrated strong inhibitory potential against *Bcl-2*, with notable examples such as *Niaziminin B* from *Moringa oleifera* (−14.96 kcal/mol) showing one of the highest binding affinities. This review highlights the potential of natural compounds from tropical plants and synthetic molecules as promising candidates for breast cancer therapy through *Bcl-2* inhibition. Further *in vitro* and *in vivo* studies are required to confirm their biological activity and toxicity profiles in the drug development process.

Keywords: Breast cancer; *Bcl-2*; Molecular docking; Tropical plants; Synthetic compounds.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan angka kematian yang sangat tinggi, yang mencapai 42.680 (Siegel *et al.* 2025). Secara global. Peningkatan ini dipengaruhi oleh faktor seperti jenis kelamin (*gender*), usia (*age*), tingkat perkembangan ekonomi suatu Negara (*economic development*), hormonal (*hormone*), faktor reproduksi, jumlah anak yang dilahirkan, usia saat melahirkan anak pertama, hingga menyusui (Smolarz, Nowak, and Romanowicz 2022). Salah satu tantangan utama dalam terapi kanker payudara adalah resistensi terhadap kemoterapi. Beberapa obat seperti *tamoxifen* dan *doxorubicin* sering digunakan sebagai terapi lini pertama, namun efektivitasnya dapat menurun seiring waktu akibat munculnya mekanisme resistensi sel kanker, termasuk peningkatan ekspresi protein anti-apoptosis seperti *Bcl-2*. Protein *Bcl-2* diketahui berperan penting dalam penghambatan jalur apoptosis (kematian sel terprogram) sehingga memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup lebih lama dan berkembang biak secara tidak terkendali (Qian *et al.* 2022). Relevansi protein *Bcl-2* pada kanker payudara juga diperkuat oleh temuan bahwa protein ini sering mengalami ekspresi berlebih pada subtype kanker payudara tertentu, terutama tipe luminal A dan B, yang berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup sel kanker dan resistensi terhadap kemoterapi berbasis *doxorubicin* maupun (Saha, Desai, and Biswas 2024). Selain itu, anggota keluarga

Bcl lainnya seperti *Bcl-xL* dan *Mcl-1* juga berperan dalam mekanisme resistensi tersebut, menjadikannya target potensial untuk pengembangan terapi baru yang lebih efektif.

Sebagai respons terhadap masalah ini, pencarian senyawa antikanker baru terus dilakukan, terutama yang berasal dari sumber alami seperti tumbuhan. Senyawa alami dari tanaman tropis telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan menunjukkan aktivitas biologis yang menjanjikan, termasuk sebagai agen antikanker (Ravindra B. Malabadi *et al.* 2024). Indonesia sebagai negara megabiodiversitas memiliki kekayaan hayati yang sangat potensial untuk dieksplorasi sebagai sumber senyawa bioaktif (Kusmana and Hikmat 2015). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan senyawa fenolik dari tanaman tropis mampu berinteraksi dengan target molekuler kanker, termasuk *Bcl-2* (Saha *et al.* 2024).

Perkembangan teknologi komputasi telah memungkinkan pendekatan *in silico* seperti *molecular docking* untuk digunakan dalam proses awal penyaringan senyawa potensial (Mohamad Rosdi *et al.* 2018). *Molecular docking* merupakan metode simulasi interaksi antara senyawa kecil (ligan) dengan target protein untuk memprediksi afinitas ikatan dan potensi aktivitas biologis. Teknik ini dinilai efisien, hemat biaya, dan dapat memberikan gambaran awal sebelum dilakukan uji lebih

lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* (Narayanan Nair and Padmavathy 2017).

Sejumlah penelitian terkini telah menggunakan *molecular docking* untuk mengevaluasi potensi senyawa dari tanaman tropis sebagai inhibitor protein *Bcl-2* dalam pengobatan kanker payudara (Gowtham *et al.* 2023; Mohamad Rosdi *et al.* 2018). Hasil dari studi tersebut menunjukkan adanya afinitas ikatan yang cukup kuat dari berbagai senyawa terhadap *Bcl-2*, bahkan beberapa di antaranya menunjukkan nilai afinitas yang sebanding atau lebih tinggi dari obat standar. Namun demikian, masih terdapat variasi yang cukup besar dalam metodologi, jenis senyawa yang diuji, serta target protein yang digunakan

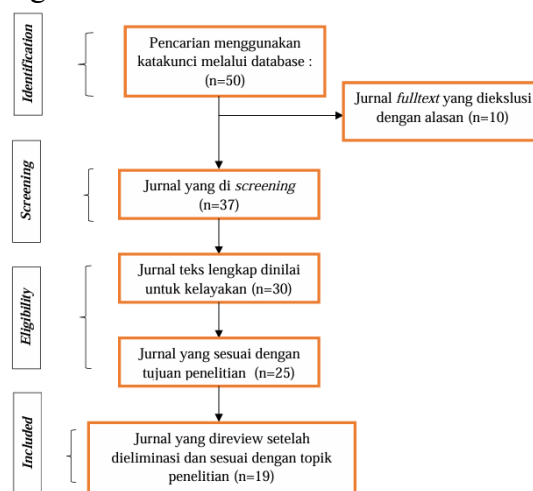
Kajian ini bertujuan sebagai informasi bagi senyawa-senyawa yang mempunyai potensi sebagai inhibitor protein *Bcl-2* khususnya dalam antikanker payudara berdasarkan hasil *molecular docking*.

METODE

Kajian ini menggunakan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) yang disusun berdasarkan pedoman PRISMA 2020 untuk memastikan transparansi proses pencarian dan seleksi literatur. Pencarian artikel dilakukan melalui basis data *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* menggunakan *string* pencarian: *Breast cancer*; *Bcl-2*; *molecular docking*; *in silico*; *natural compounds*; *tropical plants*. Pencarian dilakukan pada Februari 2025 dengan rentang waktu publikasi Februari-Agustus 2025, tanpa pembatasan bahasa. Kriteria inklusi

meliputi: (1) artikel penelitian orisinal berbasis *in silico molecular docking* yang melibatkan senyawa alami atau hasil sintesis dari tumbuhan tropis, (2) menargetkan protein *Bcl-2* pada kanker payudara, dan (3) memuat data afinitas atau visualisasi ikatan ligan–protein. Kriteria eksklusi mencakup: (1) artikel ulasan (*review articles*), (2) studi non-relevan yang tidak melibatkan analisis *docking*, dan (3) duplikasi antar basis data.

Seleksi artikel dilakukan oleh dua penelaah independen melalui penyaringan judul, abstrak, dan isi penuh. Data yang diekstraksi meliputi sumber senyawa, protein target, perangkat lunak dan *scoring function* yang digunakan, serta nilai *binding affinity*. Kajian ini juga mempertimbangkan keterbatasan umum metode *in silico*, seperti variasi antar perangkat lunak, perbedaan *scoring function*, ketidak konsistenan protokol preparasi protein/ligan, dan belum adanya validasi eksperimental terhadap hasil prediksi. Alur pemilihan artikel dalam kajian ini ditunjukkan pada Diagram PRISMA (Gambar 1) yang menggambarkan tahapan identifikasi, penyaringan, kelayakan, hingga artikel yang diikutsertakan dalam analisis akhir.



Gambar 1. PRISMA study flow diagram

HASIL

Penelitian ini mengkaji 19 senyawa aktif yang diperoleh dari berbagai tanaman tropis dan uji simulasi *molecular docking* terhadap protein *Bcl-2*. Hasil *docking* menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki nilai afinitas ikatan yang kuat (ditandai dengan nilai *docking score*

yang negatif), menunjukkan potensi senyawa-senyawa tersebut sebagai inhibitor apoptosis sel kanker.

Nilai *docking* tertinggi ditunjukkan oleh senyawa *Niaziminin B* dari *Moringa oleifera* dengan skor -14.96 kcal/mol. Tabel berikut menyajikan ringkasan hasil *docking* 19 senyawa tersebut.

Tabel 1. Studi *In Silico* Senyawa Tumbuhan Terhadap Protein *Bcl-2*

No.	Tumbuhan	Senyawa Aktif	PDB ID	Skor Docking (kcal/mol)	Referensi
1.	<i>Annona muricata</i>	<i>Acetogenin</i>	1G5M	-8.9	(Mohamad Rosdi <i>et al.</i> 2018)
2.	<i>Phoenix dactylifera</i>	<i>Gallic acid</i>	2W3L	-7.2	(Khan <i>et al.</i> 2022)
3	<i>Phaleria macrocarpa</i>	<i>Phalerin</i>	1G5M	-9.1	(Christina <i>et al.</i> 2021)
4	<i>Aloe vera</i>	<i>Aloin</i>	1G5M	-8.5	(Narayanan Nair and Padmavathy 2017)
5	<i>Panax ginseng</i>	<i>Ginsenoside Rg3</i>	2O2F	-8.7	(Sathishkumar <i>et al.</i> 2012)
6	<i>Curcuma longa</i>	<i>Curcumin</i>	2W3L	-8.4	(Safwat <i>et al.</i> 2021)
7	<i>Chalcone analogue</i>	<i>Chalcone-HO-OMe</i>	2W3L	-8.6	(Frimayanti, Dona, and Solihin 2023)
8	<i>Antimycin analogue</i>	<i>Antimycin A3</i>	1G5M	-9.2	(Arsianti <i>et al.</i> 2019)
9	<i>Brucea javanica</i>	<i>Brucein D</i>	2W3L	-8.8	(Nandana <i>et al.</i> 2023)
10	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.	<i>5,7-dioxo-12-azapentacyclo[10.5.2.0^{1,13}.0^{2,10}.0^{4,8}]nonadeca-2,4(8),9,16-tetraen-18-ol</i>	1G5M	-8.0	(Narayanan Nair and Padmavathy 2017)
11	<i>Syzygium cumini</i>	<i>Jambosine</i>	1G5M	-8.1	(Siddika <i>et al.</i> 2021)
12	<i>Withania somnifera</i>	<i>Withaferin A</i>	2W3L	-11.88	(Biswas <i>et al.</i> 2025)
13	<i>Moringa oleifera</i>	<i>Niaziminin B</i>	2W3L	-14.96	(Saha <i>et al.</i> 2024)
14	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Ergoflavin</i>	1G5M	-9.1	(Massardi <i>et al.</i> 2023)
15	<i>Heterophragma</i>	<i>Peshawaraquinone</i>	2W3L	-9.6	(Rauf <i>et al.</i> , 2024)
16	<i>adenophyllum</i>				
17	<i>Wadelia trilobata</i>	<i>Friedelin</i>	2W3L	-10.1	(Gowtham <i>et al.</i> 2023)
18	<i>Garcinia indica</i>	<i>Garcinol</i>	2W3L	-9.2	(Thoyajakshi <i>et al.</i> 2024)
19	<i>Citrus Limetta</i>	<i>Hesperidin</i>	2W3L	-9.0	(Yap <i>et al.</i> 2021)

*Keterangan: Semakin negatif nilai *docking score*, semakin kuat afinitas ikatan senyawa terhadap protein *Bcl-2*

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil simulasi *molecular docking*, dapat disimpulkan bahwa senyawa alami dari tanaman tropis memiliki potensi yang besar sebagai agen antikanker, khususnya sebagai inhibitor protein Bcl-2 dan keluarganya. Senyawa *Niaziminin B* menunjukkan nilai *docking score* yang signifikan, menandakan kemungkinan interaksi kuat dengan situs aktif protein target.

Kekuatan afinitas ini dapat dikaitkan dengan keberadaan gugus aktif seperti fenol, karbonil, gugus aromatik, dan struktur planar yang memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dan interaksi π - π *stacking*. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa modifikasi struktur senyawa alami dapat meningkatkan aktivitas antikanker melalui peningkatan afinitas terhadap target apoptosis.

Perbandingan dengan senyawa referensi seperti *venetoclax* juga *Docetaxel* menunjukkan bahwa beberapa senyawa alami memiliki afinitas yang serupa atau bahkan lebih tinggi, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat kanker payudara yang lebih selektif dan minim efek samping. Meskipun demikian, validasi eksperimental seperti uji *in vitro* dan *in vivo* tetap diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan senyawa-senyawa tersebut sebelum menuju tahap pengembangan obat.

SIMPULAN

Penelitian ini mengindikasikan bahwa senyawa alami dari tanaman tropis memiliki potensi kuat sebagai inhibitor Bcl-2 dan keluarganya dalam pengobatan kanker payudara. Melalui pendekatan *molecular docking*, ditemukan bahwa senyawa *Niaziminin B* memiliki afinitas

yang sangat tinggi terhadap protein target. Temuan ini mendasari pentingnya eksplorasi lanjutan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, untuk mendukung pengembangan agen antikanker berbasis alam yang efektif dan aman. Namun demikian, hasil *molecular docking* memiliki sejumlah keterbatasan yang perlu diperhatikan, seperti perbedaan hasil akibat penggunaan perangkat lunak dan *scoring function* yang berbeda, variasi pada protokol persiapan protein maupun ligan, serta belum adanya validasi eksperimental yang dapat mengonfirmasi interaksi aktual antara senyawa dan protein target (Narayanan Nair and Padmavathy 2017). Oleh karena itu, hasil *in silico* ini sebaiknya dianggap sebagai prediksi awal yang memerlukan verifikasi lebih lanjut melalui studi eksperimental.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan dalam penyusunan dan publikasi artikel ini. Seluruh proses penulisan dan analisis dilakukan secara independen tanpa adanya pengaruh dari pihak mana pun.

PERNYATAAN PENULIS

Para penulis dengan ini menyatakan bahwa karya yang disajikan dalam artikel ini adalah asli dan bahwa segala tanggung jawab atas klaim yang berkaitan dengan isi artikel ini akan ditanggung oleh mereka.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta

masukin berharga selama proses penelitian dan penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arsianti, Ade, Fadilah, Kusmardi, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, and Kiyomi Kakiuchi. 2019. "Design and Molecular Docking Study of Antimycin A≪Sub≫3≪Sub≫ Analogues as Inhibitors of Anti-Apoptotic Bcl-2 of Breast Cancer." *Open Journal of Medicinal Chemistry* 04(03):79–86. doi: 10.4236/ojmc.2014.43006.
- Biswas, Pronama, Dishali Mathur, Jinal Dinesh, Hitesh Kumar Dinesh, and Belaguppa Manjunath Ashwin Desai. 2025. "Computational Analysis Using Multi-Ligand Simultaneous Docking of Withaferin A and Garcinol Reveals Enhanced BCL-2 and AKT-1 Inhibition." Pp. 1–6 in 2025 *International Conference on Innovation in Computing and Engineering (ICE)*. IEEE.
- Christina, Yuyun Ika, Wirdatun Nafisah, Mochammad Fitri Atho'illah, Muhaimin Rifa'i, Nashi Widodo, and Muhammad Sasmito Djati. 2021. "Anti-Breast Cancer Potential Activity of Phaleria Macrocarpa (Scheff.) Boerl. Leaf Extract through in Silico Studies." *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 9(6):824–45. doi: 10.56499/jppres21.1092_9.6.824.
- Firmina, Angelina, Sheryll Senduk, Program Studi, Ilmu Keperawatan, Fakultas Keperawatan, and Angelina Senduk. 2022. "Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi: STUDI LITERATUR SEBAGAI EVIDENCE BASED PROMOSI KESEHATAN." (November):0–5.
- Frimayanti, Neni, Rahma Dona, and Tabah Solihin. 2023. "Molecular Docking Study of Chalcone Analogue Compounds with Hydroxy and Methoxy Substituents as Bcl-2 Inhibitors." *Chempublish Journal* 7(1):31–41. doi: 10.22437/chp.v7i1.17487.
- Gowtham, Hittanahallikoppal Gajendramurthy, Faiyaz Ahmed, Satish Anandan, C. S. Shivakumara, Ashween Bilagi, Sushma Pradeep, Chandan Shivamallu, Ali A. Shati, Mohammad Y. Alfaifi, Serag Eldin I. Elbehairi, Raghu Ram Achar, Ekaterina Silina, Victor Stupin, Mahadevamurthy Murali, and Shiva Prasad Kollur. 2023. "In Silico Computational Studies of Bioactive Secondary Metabolites from Wedelia Trilobata against Anti-Apoptotic B-Cell Lymphoma-2 (Bcl-2) Protein Associated with Cancer Cell Survival and Resistance." *Molecules* 28(4):1588. doi: 10.3390/molecules28041588.
- Khan, Mohsin Ali, Romila Singh, Sahabjada Siddiqui, Imran Ahmad, Rumana Ahmad, Shivbrat Upadhyay, Md. Abul Barkat, Ahmed Mahmoud Abdelhaleem Ali, Qamar Zia, Aditi Srivastava, Anchal Trivedi, Ishrat Husain, Anand Narain Srivastava, and Durga Prasad Mishra. 2022. "Anticancer Potential of Phoenix Dactylifera L. Seed Extract in Human Cancer Cells and pro-Apoptotic Effects Mediated through Caspase-3 Dependent Pathway in Human Breast Cancer MDA-MB-231 Cells: An in Vitro and in Silico Investigation."

- BMC Complementary Medicine and Therapies* 22(1):68. doi: 10.1186/s12906-022-03533-0.
- Kusmana, Cecep, and Agus Hikmat. 2015. "The Biodiversity of Flora in Indonesia." *Journal of Natural Resources and Environmental Management* 5(2):187–98. doi: 10.19081/jpsl.5.2.187.
- Massardi, Adhie, Sandy Samsul Bahry, Nur Anindya Rahmawati, Carissa Azmi Shabirah, and Artini Pangastuti. 2023. "Bioactive Compounds from *Penicillium* Sp. Inhibit Antiapoptotic Bcl-2, Bcl-XL and Mcl-1: An in Silico Study." *Molecular and Cellular Biomedical Sciences* 7(2):81. doi: 10.21705/mcbs.v7i2.330.
- Mohamad Rosdi, Mohamad Norisham, Shahkila Mohd Arif, Mohamad Hafizi Abu Bakar, Siti Aisyah Razali, Razauden Mohamed Zulkifli, and Harisun Ya'akob. 2018. "Molecular Docking Studies of Bioactive Compounds from *Annona Muricata* Linn as Potential Inhibitors for Bcl-2, Bcl-w and Mcl-1 Antiapoptotic Proteins." *Apoptosis* 23(1):27–40. doi: 10.1007/s10495-017-1434-7.
- Nandana, Pandu Ishaq, Haerani Rasyid, Prihantono, Ika Yustisia, and Lukman Hakim. 2023. "Molecular Docking Studies of Brucein D as a Potential Inhibitor of the Bcl-2 Anti-Apoptotic Protein." *Bali Medical Journal* 12(2):2148–52. doi: 10.15562/bmj.v12i2.4414.
- Narayanan Nair, Dhanya, and S. Padmavathy. 2017. "Molecular Docking Studies of Phytocompounds from Aloe Vera (L.) Burm.f. Having Anticancer Property, against an Antiapoptotic Bcl-2 Protein." *Biosciences, Biotechnology Research Asia* 14(4):1449–56. doi: 10.13005/bbra/2590.
- Qian, Shanna, Zhong Wei, Wanting Yang, Jinling Huang, Yinfeng Yang, and Jinghui Wang. 2022. "The Role of BCL-2 Family Proteins in Regulating Apoptosis and Cancer Therapy." *Frontiers in Oncology* 12. doi: 10.3389/fonc.2022.985363.
- RAUF, Abdur, Aniq A. TTA, Umer RASHID, Yahya S. AL-AWTHAN, Omar S. BAHATTAB, Zafar A. SHAH, Muhammad SHAH, Saima NAZ, Zubair AHMAD, Sami SIRAJ, Ishaq KHAN, and Hassan A. HEMEG. 2024. "Anticancer Potential and In-Silico Computational Studies of Bioactive Secondary Metabolites Isolated from *Heterophragma Adenophyllum* (Wall. Ex G. Don) Steenis." *Minerva Biotechnology and Biomolecular Research* 36(2). doi: 10.23736/S2724-542X.24.03089-X.
- Ravindra B. Malabadi, Sadiya MR, Kiran P. Kolkar, Simuzar S. Mammadova, Raju K. Chalannavar, and Himansu Baijnath. 2024. "Role of Plant Derived-Medicine for Controlling Cancer." *International Journal of Science and Research Archive* 11(1):2502–39. doi: 10.30574/ijrsra.2024.11.1.0315.
- Safwat, Ghada M., Kamel M. A. Hassanin, Eman T. Mohammed, Essam Kh. Ahmed, Mahmoud R. Abdel Rheim, Mohamed A. Ameen, Mohamed Abdel-Aziz, Ahmed M. Gouda, Ilaria Peluso, Rafa Almeer, Mohamed M. Abdel-Daim, and Ahmed Abdel-Wahab. 2021. "Synthesis, Anticancer Assessment, and Molecular Docking of Novel Chalcone-Thienopyrimidine Derivatives in HepG2 and MCF-7 Cell Lines" edited by E. Desideri.

- Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021(1). doi: 10.1155/2021/4759821.
- Saha, Asmita, Belaguppa Manjunath Ashwin Desai, and Pronama Biswas. 2024. "Multi-Ligand Simultaneous Docking Analysis of Moringa Oleifera Phytochemicals Reveals Enhanced BCL-2 Inhibition via Synergistic Action." Pp. 51–56 in *2024 5th International Conference on Biomedical Engineering (IBIOMED)*. IEEE.
- Sathishkumar, Natarajan, Subramaniyam Sathiyamoorthy, Mathiyalagan Ramya, Dong-Uk Yang, Hee Nyeong Lee, and Deok-Chun Yang. 2012. "Molecular Docking Studies of Anti-Apoptotic BCL-2, BCL-XL, and MCL-1 Proteins with Ginsenosides from Panax Ginseng." *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 27(5):685–92. doi: 10.3109/14756366.2011.608663.
- Siddika, Ayesha, Plabon K. Das, Saharia Y. Asha, Suraiya Aktar, Abu R. M. Tareq, Ayesha Siddika, Abdur Rakib, Farhadul Islam, and Jahan Ara Khanam. 2021. "Antiproliferative Activity and Apoptotic Efficiency of Syzygium Cumini Bark Methanolic Extract against EAC Cells In Vivo." *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 21(6):782–92. doi: 10.2174/1871520620666200811122137.
- Siegel, Rebecca L., Tyler B. Kratzer, Angela N. Giaquinto, Hyuna Sung, and Ahmedin Jemal. 2025. "Cancer Statistics, 2025." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 75(1):10–45. doi: 10.3322/caac.21871.
- Smolarz, Beata, Anna Zadrozna Nowak, and Hanna Romanowicz. 2022. "Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature)." *Cancers* 14(10):2569. doi: 10.3390/cancers14102569.
- Thoyajakshi, R. S., G. T. Megha, H. Ravi Kumar, Shridhar N. Mathad, Anish Khan, S. Nagaraju, Mohamed H. Mahmoud, and AbuZar Ansari. 2024. "Garcinol: A Novel and Potent Inhibitor of Hyaluronidase Enzyme." *International Journal of Biological Macromolecules* 266:131145. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131145.
- Yap, Kah Min, Mahendran Sekar, Yuan Seng Wu, Siew Hua Gan, Nur Najihah Izzati Mat Rani, Lay Jing Seow, Vetriselvan Subramaniyan, Neeraj Kumar Fuloria, Shivkanya Fuloria, and Pei Teng Lum. 2021. "Hesperidin and Its Aglycone Hesperetin in Breast Cancer Therapy: A Review of Recent Developments and Future Prospects." *Saudi Journal of Biological Sciences* 28(12):6730–47. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.046.