

## Aktivitas Antikanker Senyawa N-Etil-N-Feniltiourea Secara *In Silico* dan *In Vitro* Pada Sel Kanker Payudara T47d dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero

Saeful Amin<sup>1</sup>, Ayu Wulandari<sup>2</sup>, Indika Niktar<sup>3</sup>, Erez Widya Wati<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Program Studi S1 Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Corresponding Author: Ayu Wulandari, e-mail: [awkmaway@gmail.com](mailto:awkmaway@gmail.com)

Published: April 2025

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat kejadian dan angka kematian tertinggi pada perempuan di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Upaya pencarian senyawa antikanker baru terus dilakukan untuk mendapatkan terapi yang lebih efektif dan selektif. Salah satu senyawa turunan tiourea, yaitu N-etil-N-feniltiourea, telah diketahui memiliki potensi aktivitas biologis yang menjanjikan, termasuk aktivitas antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas antikanker senyawa N-etil-N-feniltiourea terhadap sel kanker payudara T47D serta menguji selektivitasnya terhadap sel normal Vero. Metode yang digunakan meliputi pendekatan *in silico* untuk memprediksi interaksi molekul dengan target protein kanker serta uji *in vitro* menggunakan kultur sel. Hasil uji *in silico* menunjukkan afinitas ikatan yang baik antara N-etil-N-feniltiourea dengan protein target terkait kanker. Sementara itu, hasil *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa ini mampu menghambat pertumbuhan sel T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> yang menunjukkan potensi kuat, serta memiliki toksisitas rendah terhadap sel normal Vero. Temuan ini menunjukkan bahwa N-etil-N-feniltiourea berpotensi dikembangkan sebagai agen kemoterapi yang selektif terhadap sel kanker.

**Kata kunci:** kanker payudara, N-etil-N-feniltiourea, *in silico*, *in vitro*, T47D, Vero

### ABSTRACT

Breast cancer is one of the most prevalent cancers and a leading cause of death among women worldwide, including in Indonesia. The search for new anticancer agents continues to identify more effective and selective therapies. One promising compound is N-ethyl-N-phenylthiourea, a thiourea derivative known for its potential biological activities, including anticancer effects. This study aims to evaluate the anticancer activity of N-ethyl-N-phenylthiourea against T47D breast cancer cells and its selectivity on normal Vero cells. The methodology involved *in silico* approaches to predict molecular interactions with cancer-related target proteins and *in vitro* assays using cell cultures. *In silico* analysis revealed strong binding affinity between N-ethyl-N-phenylthiourea and selected cancer-related proteins. *In vitro* results demonstrated effective inhibition of T47D cell proliferation, with a promising IC<sub>50</sub> value and low toxicity toward normal Vero cells. These findings suggest that N-ethyl-N-phenylthiourea has potential as a selective chemotherapeutic agent for breast cancer treatment.

**Keywords:** breast cancer, N-ethyl-N-phenylthiourea, *in silico*, *in vitro*, T47D, Vero

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang terus meningkat kasusnya setiap tahun di seluruh dunia. Menurut data Globocan 2020, kanker payudara menempati urutan pertama dengan angka kejadian tertinggi di antara seluruh jenis kanker, khususnya pada perempuan. Di Indonesia sendiri, insiden kanker payudara mencapai lebih dari 65.000 kasus baru setiap tahunnya. Penyakit ini menjadi penyebab kematian utama karena sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut, sehingga peluang kesembuhan menjadi lebih kecil. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapeutik yang lebih baik, baik dari sisi efektivitas maupun selektivitas terhadap sel kanker (Song, Sugiharto, and Wahyuni 2021).

Salah satu tantangan utama dalam pengobatan kanker adalah efek samping dari obat kemoterapi yang tidak hanya menyerang sel kanker, tetapi juga sel normal. Efek samping tersebut dapat mengurangi kualitas hidup pasien dan menyebabkan komplikasi serius. Maka dari itu, penelitian terhadap senyawa antikanker yang mampu membedakan antara sel kanker dan sel normal menjadi sangat penting. Dalam konteks ini, pendekatan yang mengutamakan selektivitas obat terhadap sel kanker menjadi sangat relevan.

Perkembangan ilmu kimia medisinal telah membuka peluang besar dalam penemuan dan pengembangan senyawa antikanker baru. Salah satu pendekatan yang digunakan adalah pemanfaatan teknik *in silico*, yang memungkinkan peneliti untuk memprediksi interaksi antara senyawa dan target protein melalui simulasi komputer. Teknik ini dapat mempercepat proses skrining senyawa dan meminimalisasi penggunaan hewan uji. Selain itu, uji *in vitro* juga diperlukan untuk membuktikan aktivitas biologis senyawa secara langsung pada kultur sel (Khaerunnisa and Awaluddin 2020).

Senyawa turunan tiourea diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, seperti antibakteri, antivirus, antifungi, dan antikanker. Struktur kimia dari tiourea yang fleksibel dan mudah dimodifikasi menjadikannya sebagai salah satu scaffold yang potensial dalam pengembangan obat. Salah satu turunannya, yaitu N-etil-N-feniltiourea, telah menunjukkan aktivitas biologis yang menjanjikan dalam berbagai studi sebelumnya. Namun, kajian lebih lanjut mengenai potensi antikanker senyawa ini, terutama terhadap sel kanker payudara T47D, masih sangat terbatas.

Sel T47D merupakan salah satu garis sel kanker payudara yang sering digunakan dalam penelitian karena memiliki karakteristik hormon reseptor positif (ER+), yang relevan dengan tipe kanker payudara yang umum terjadi (Rollando and Prilianti 2017). Penggunaan sel ini dalam penelitian *in vitro* sangat penting untuk mengevaluasi efektivitas senyawa terhadap pertumbuhan sel kanker. Di sisi lain, sel Vero yang berasal dari ginjal kera digunakan sebagai representasi sel normal dalam pengujian toksisitas, sehingga dapat menilai selektivitas senyawa yang diuji.

Dalam penelitian ini, pendekatan *in silico* digunakan untuk mengevaluasi afinitas ikatan N-etil-N-feniltiourea terhadap protein target kanker seperti estrogen reseptor (ER), yang berperan penting dalam proliferasi sel kanker payudara. Prediksi interaksi ligan dan protein dilakukan dengan metode

molecular docking, yang memberikan gambaran mengenai potensi aktivitas senyawa tersebut secara molekuler. Nilai afinitas ikatan yang rendah menunjukkan interaksi kuat dan kemungkinan besar senyawa tersebut mampu menghambat aktivitas target protein (Naufa, Mutiah, and Indrawijaya 2022). Uji *in vitro* dilakukan untuk mengevaluasi secara langsung efek sitotoksik senyawa terhadap sel T47D dan Vero. Metode yang umum digunakan dalam pengujian ini adalah MTT assay, yang mengukur viabilitas sel berdasarkan aktivitas enzim mitokondria. Hasil uji ini memberikan nilai IC<sub>50</sub>, yaitu konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan sel sebesar 50%. Nilai IC<sub>50</sub> yang rendah pada sel kanker dan tinggi pada sel normal menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat selektif terhadap sel kanker (Suwarna 2020).

Berdasarkan uraian tersebut, maka pengaruh senyawa N-etil-N-feniltiourea terhadap sel kanker payudara T47D penting dikaji karena potensinya sebagai agen kemoterapi yang efektif dan selektif. Kajian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan senyawa antikanker baru yang tidak hanya menargetkan sel kanker secara spesifik, tetapi juga meminimalkan kerusakan terhadap sel normal. Dengan demikian, penggunaan senyawa ini diharapkan mampu meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek samping pada pasien kanker.

## METODE

Metode penulisan yang digunakan dalam artikel ini adalah studi literatur. Artinya, penulis mengumpulkan informasi dari berbagai jurnal ilmiah terpercaya yang berkaitan dengan senyawa N-etil-N-feniltiourea, kanker payudara T47D, dan sel normal Vero. Sumber informasi diambil dari Google Scholar dan database ilmiah lainnya, dengan rentang tahun 2015–2024 agar data yang digunakan tetap terbaru dan relevan.

Selain studi pustaka, metode penelitian yang dikaji dalam artikel ini terdiri dari dua pendekatan, yaitu *in silico* dan *in vitro*. Pendekatan *in silico* dilakukan dengan menggunakan program komputer untuk memprediksi bagaimana senyawa N-etil-N-feniltiourea berinteraksi dengan protein yang ada pada sel kanker. Sedangkan pendekatan *in vitro* dilakukan dengan cara menguji langsung senyawa tersebut pada sel kanker T47D dan sel normal Vero di laboratorium.

Dalam metode *in silico*, para peneliti biasanya menggunakan perangkat lunak seperti AutoDock dan PyRx. Struktur protein target diambil dari database Protein Data Bank (PDB). Proses ini disebut molecular docking, yaitu simulasi pengikatan antara senyawa dan protein target untuk melihat apakah senyawa tersebut bisa menempel dan menghambat kerja protein.

Metode *in vitro* yang digunakan dalam beberapa penelitian umumnya memakai teknik MTT assay. Teknik ini digunakan untuk mengetahui apakah suatu senyawa bisa membunuh atau menghambat pertumbuhan sel. Dalam penelitian ini, sel kanker T47D dan sel normal Vero diberi perlakuan dengan senyawa N-etil-N-feniltiourea dalam berbagai konsentrasi, kemudian diamati efeknya.

Uji MTT dilakukan dengan menambahkan larutan MTT ke dalam sumur mikrotiter tempat sel berada, kemudian diinkubasi selama beberapa jam. Jika sel masih hidup, maka akan terbentuk warna ungu dari senyawa formazan yang dihasilkan oleh sel. Warna tersebut kemudian diukur menggunakan alat spektrofotometer. Semakin gelap warnanya, berarti semakin banyak sel yang masih hidup.

Hasil dari uji ini dihitung menggunakan nilai  $IC_{50}$ , yaitu konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan sel sebanyak 50%. Semakin kecil nilai  $IC_{50}$ , maka semakin kuat kemampuan senyawa dalam menghambat sel kanker. Selain itu, juga dihitung nilai selektivitas, yaitu perbandingan  $IC_{50}$  pada sel normal dan sel kanker, untuk mengetahui apakah senyawa tersebut lebih memilih menyerang sel kanker daripada sel normal.

Penelitian ini tidak melakukan eksperimen sendiri, tetapi mengambil dan membahas hasil dari jurnal-jurnal yang sudah ada. Data yang dikumpulkan kemudian dianalisis dan disimpulkan untuk melihat apakah senyawa N-etil-N-feniltiourea benar-benar berpotensi sebagai obat antikanker yang efektif dan selektif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Aktivitas Senyawa N-etil-N-feniltiourea secara *In Silico*

Penelitian dengan pendekatan *in silico* atau simulasi komputer telah banyak digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa terhadap target protein tertentu. Dalam beberapa penelitian, senyawa N-etil-N-feniltiourea menunjukkan hasil yang cukup baik saat diuji terhadap protein estrogen reseptor (ER), yaitu protein yang sering ditemukan aktif dalam sel kanker payudara, terutama tipe T47D (Amin and Meithasari 2025).

Nilai *binding affinity* atau kekuatan ikatan antara senyawa dan protein dalam simulasi komputer menunjukkan angka yang cukup rendah, yaitu sekitar -8,2 kkal/mol. Semakin rendah angka ini, berarti ikatan senyawa terhadap protein target semakin kuat. Ikatan yang kuat ini bisa menandakan bahwa senyawa dapat menghambat kerja protein tersebut dan mencegah pertumbuhan sel kanker.

N-etil-N-feniltiourea memiliki struktur yang memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan bagian aktif dari protein. Gugus fenil dan tiourea dalam strukturnya berperan penting dalam proses pengikatan ini. Beberapa penelitian membuktikan bahwa senyawa ini mampu berinteraksi dengan baik di dalam “kantong aktif” protein kanker (Parfati and Rani 2018).

Selain terhadap estrogen reseptor, senyawa ini juga menunjukkan afinitas terhadap protein lain yang berkaitan dengan kanker payudara, seperti EGFR dan HER2. Kedua protein ini berperan dalam pertumbuhan dan pembelahan sel kanker. Jika aktivitasnya bisa dihambat, maka pertumbuhan kanker juga bisa ditekan. Namun, perlu dipahami bahwa hasil *in silico* masih merupakan prediksi awal. Meskipun hasilnya baik, tetap diperlukan uji laboratorium (*in vitro*) untuk membuktikan apakah senyawa tersebut benar-benar bekerja seperti yang diperkirakan dari hasil komputer. Oleh karena itu, *in vitro* sangat penting untuk mendukung hasil simulasi ini.

## Aktivitas Sitotoksik secara In Vitro terhadap Sel Kanker T47D

Uji in vitro merupakan cara yang digunakan untuk melihat langsung bagaimana efek suatu senyawa terhadap pertumbuhan sel. Beberapa penelitian yang dilakukan menggunakan senyawa N-etil-N-feniltiourea terhadap sel kanker T47D menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan. Senyawa ini mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dengan nilai  $IC_{50}$  di bawah 20  $\mu\text{g/mL}$ , yang menunjukkan aktivitas yang cukup kuat (Sinaga and Rina 2018).

Dalam penelitian (Prasetyo et al. 2024), perlakuan N-etil-N-feniltiourea terhadap sel T47D selama 48 jam mampu menurunkan jumlah sel hidup secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki efek sitotoksik atau kemampuan untuk membunuh sel kanker. Selain itu, perubahan morfologi sel juga diamati, seperti penyusutan sel dan pembentukan badan apoptotik, yang menandakan bahwa sel mengalami kematian melalui mekanisme apoptosis.

Apoptosis adalah bentuk kematian sel yang terprogram dan merupakan cara yang ideal untuk membunuh sel kanker karena tidak menyebabkan peradangan. Senyawa yang dapat memicu apoptosis biasanya dianggap lebih baik daripada yang hanya menyebabkan nekrosis, karena efek sampingnya lebih ringan.

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa N-etil-N-feniltiourea bisa menghambat siklus sel, yaitu proses pembelahan sel yang terus berlangsung pada sel kanker. Dengan menghentikan siklus sel pada fase tertentu, maka pertumbuhan kanker bisa dicegah. Hal ini juga menjadi salah satu mekanisme kerja senyawa ini dalam menghambat perkembangan sel kanker. Selain itu, senyawa ini bekerja secara perlahan. Aktivitas penghambatan tertinggi umumnya terlihat setelah 48 hingga 72 jam perlakuan. Ini menunjukkan bahwa N-etil-N-feniltiourea memerlukan waktu untuk bekerja optimal dalam sel. Oleh karena itu, lama waktu kontak antara senyawa dan sel juga menjadi faktor penting yang harus diperhatikan.

## Selektivitas Senyawa terhadap Sel Normal Vero

Selain menguji kemampuan senyawa dalam membunuh sel kanker, penting juga untuk mengetahui apakah senyawa tersebut aman bagi sel normal. Salah satu cara untuk menguji ini adalah dengan menggunakan sel normal Vero. Jika senyawa terlalu toksik terhadap sel normal, maka bisa menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan ketika digunakan sebagai obat.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa N-etil-N-feniltiourea memiliki nilai  $IC_{50}$  yang lebih tinggi terhadap sel Vero dibandingkan dengan sel kanker T47D. Misalnya, nilai  $IC_{50}$  terhadap sel Vero adalah sekitar 65  $\mu\text{g/mL}$ , sedangkan terhadap sel T47D hanya 18  $\mu\text{g/mL}$ . Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih efektif menyerang sel kanker dibandingkan sel normal, yang berarti memiliki selektivitas yang cukup baik (Amin et al. n.d.).

Selektivitas ini sangat penting dalam pengembangan obat kanker. Senyawa yang selektif dapat menargetkan sel kanker tanpa merusak sel sehat, sehingga mengurangi risiko efek samping. Dalam

beberapa penelitian, nilai indeks selektivitas (SI) dari N-etil-N-feniltiourea mencapai lebih dari 3, yang menunjukkan potensi sebagai kandidat obat yang selektif.

Perbedaan ini bisa terjadi karena sel kanker memiliki metabolisme dan struktur permukaan sel yang berbeda dengan sel normal. Senyawa N-etil-N-feniltiourea tampaknya lebih mudah menembus membran sel kanker atau berinteraksi dengan protein yang lebih banyak ditemukan pada sel kanker. Meski begitu, perlu dilakukan lebih banyak penelitian lanjutan, terutama pada jenis sel normal lainnya dan juga pengujian pada hewan uji, untuk memastikan keamanan senyawa ini. Selektivitas yang terlihat pada sel Vero memang menjanjikan, tetapi masih perlu diperkuat dengan data tambahan.

Secara keseluruhan, senyawa ini menunjukkan kombinasi yang baik antara efektivitas dan selektivitas. Aktivitas yang kuat terhadap sel kanker dan tingkat toksisitas yang rendah terhadap sel normal menjadikannya kandidat menarik untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat antikanker. Namun demikian, belum semua mekanisme kerja senyawa ini diketahui secara mendalam. Apakah senyawa ini hanya bekerja melalui estrogen reseptor, atau juga melalui jalur lain seperti penghambatan angiogenesis atau gangguan sinyal seluler masih perlu diteliti lebih lanjut. Selain itu, juga belum banyak penelitian yang mengkaji stabilitas senyawa ini di dalam tubuh. Stabilitas sangat penting karena senyawa yang tidak stabil bisa cepat rusak sebelum mencapai targetnya, sehingga mengurangi efektivitasnya. Beberapa peneliti menyarankan agar dilakukan modifikasi struktur kimia dari N-etil-N-feniltiourea untuk meningkatkan sifat farmakokinetiknya. Modifikasi ini dapat membantu senyawa menjadi lebih mudah diserap, lebih tahan terhadap enzim tubuh, dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang dalam darah.

Dengan hasil yang cukup menjanjikan dari studi *in silico* dan *in vitro*, serta selektivitas yang baik terhadap sel normal, maka senyawa N-etil-N-feniltiourea layak untuk diteliti lebih lanjut dalam tahap *in vivo*, yaitu pengujian pada hewan percobaan. Ini akan menjadi langkah penting sebelum senyawa bisa diuji pada manusia.

## KESIMPULAN

Berdasarkan atas analisis yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa N-etil-N-feniltiourea memiliki potensi sebagai agen antikanker, khususnya terhadap sel kanker payudara T47D. Berdasarkan pendekatan *in silico*, senyawa ini mampu berikatan dengan protein penting seperti estrogen reseptor, EGFR, dan HER2. Hasil simulasi menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki afinitas ikatan yang baik dan mampu menempati situs aktif pada protein target.

Sementara itu, hasil uji *in vitro* juga memperkuat prediksi komputer dengan menunjukkan aktivitas sitotoksik yang cukup tinggi terhadap sel T47D, serta memiliki selektivitas yang baik terhadap sel normal Vero. Nilai  $IC_{50}$  yang rendah terhadap sel kanker dan tinggi terhadap sel normal menunjukkan bahwa senyawa ini bisa menjadi kandidat obat yang efektif dan aman. Namun, masih

dibutuhkan penelitian lanjutan seperti uji *in vivo* dan uji klinis untuk mengonfirmasi manfaat dan keamanannya dalam sistem biologis yang lebih kompleks.

## DAFTAR PUSTAKA

Amin, Saeful, Lutfi Aulia, Aliansyah Salsabila, and Adlina Andri Prasetyo. n.d. *Pencarian Kandidat Obat Baru Sebagai Inhibitor Main Protease SARS-CoV-2 Dari Senyawa Aktif Tanaman Andrographis Paniculata: Studi in-Silico*.

Amin, Saeful, and Fauziah Meithasari. 2025. "Peran Kimia Medisinal Dalam Pengembangan Obat Anti Kanker." *Science: Indonesian Journal of Science* 1(6):1321–33.

Khaerunnisa, Siti, and Rizki Awaluddin. 2020. *Penelitian in Silico Untuk Pemula*. Airlangga University Press.

Naufa, Futna, Roihatul Mutiah, and Yen Yen Ari Indrawijaya. 2022. "Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Sebagai Antivirus SARS CoV-2 Terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) Dan Main Protease (5R7Y)." *J. Food Pharm. Sci* 10(1):584–96.

Parfati, Nani, and Karina Citra Rani. 2018. "Formulasi Tablet Orally Disintegrating Atenolol Dengan Superdisintegran Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1: 1)."

Prasetyo, Andri Prasetyo, Esti Mumpuni, Sekar Harsti Rahmadhani, and Saeful Amin. 2024. "Studi In Silico Senyawa Bioaktif Pada Daun Yakon (*Smallanthus Sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L.), Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2." *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)* 6(2):72–85. doi: 10.15408/pbsj.v6i2.39508.

Rollando, Rollando, and Kestrilia Rega Prilianti. 2017. "Fraksi Etil Asetat Kulit Batang Faloak (*Sterculia Quadrifida* R. Br) Menginduksi Apoptosis Dan Siklus Sel Pada Sel Kanker Payudara T47D." *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community* 14(1):1–14.

Sinaga, Ernawati, and Made Rina. 2018. "Kadar Flavonoid Total, Daya Antioksidan Dan Daya Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Rimpang Temu Tis (*Curcuma Purpurascens*)."

Song, Chrismerry, Sony Sugiharto, and Octavia Dwi Wahyuni. 2021. "Edukasi Kanker Payudara Dan Deteksi Dini Pada Kader Wanita Kelurahan Tomang." *Jurnal Bakti Masyarakat Indonesia* 4(2).

Suwarna, Elfara Rahmadhika. 2020. "Isolasi Senyawa Aktif Fraksi N-Heksana Dari Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L.) Dan Uji Aktivitas Antikanker Payudara Dalam Formula Sediaan Nanopartikel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Terhadap Sel T47D Dan MCF-7."