

Uji Potensi Senyawa Bioaktif Ekstrak Antosianin Jagung Ungu sebagai Inhibitor *Cyclin-Dependent Protein Kinase 6* (CDK6)

Ayu Tri Agustin^{1*}, Anas Fadli Wijaya²
¹⁻² Universitas dr. Soebandi, Jember, Indonesia

Alamat: Universitas dr. Soebandi, Jember, Indonesia
Korespondensi penulis: ayutriagustin@uds.ac.id *

Abstract. Cancer is characterized by uncontrolled cell proliferation. The upregulation and activation of the Cyclin-Dependent Protein Kinase 6 (CDK6) signaling pathway can induce unregulated breast cancer cell proliferation. Therefore, CDK6 inhibition continues to be developed as a potential target for drug design and development to treat breast cancer. This study aims to predict the biofunction of anthocyanin compounds from purple corn extract as inhibitors of Cyclin-Dependent Protein Kinase 6 (CDK6) using an *in silico* approach. The research methods included data mining, ligand and receptor preparation, molecular docking, docking visualization, and data analysis. Our results indicate that six compounds from purple corn extract (cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, peonidin, and peonidin-3-glucoside) can bind to CDK6 at the C-terminal and N-terminal domains. The binding pattern suggests that cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, peonidin, and peonidin-3-glucoside interact with CDK6 residues in the same manner as Palbociclib (control). This finding indicates that compounds from purple corn have the potential to act as competitive CDK6 inhibitors. Peonidin-3-glucoside exhibited the lowest binding energy of -282.5 kcal/mol, approaching that of Palbociclib (-329.4 kcal/mol).

Keywords: Anthocyanidin, Anthocyanin, Breast Cancer, CDK6, Palbociclib

Abstrak. Kanker ditandai oleh proliferasi sel yang tidak terkendali. Upregulasi dan aktivasi jalur pensinyalan *Cyclin-Dependent Protein Kinase 6* (CDK6) dapat menginduksi proliferasi sel kanker payudara yang tidak terkontrol. Sehingga, penghambatan CDK6 terus dikembangkan sebagai target desain dan pengembangan obat yang potensial mengobati kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi biofungsi senyawa antosianin dari ekstrak jagung ungu sebagai inhibitor *Cyclin-Dependent Protein Kinase 6* (CDK6) secara *in silico*. Metode penelitian yang dilakukan meliputi data mining, preparasi ligan dan reseptor, docking molekuler, visualisasi docking, dan analisa data. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa enam senyawa dari ekstrak jagung ungu (cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, peonidin, dan peonidin-3-glucoside) mampu mengikat CDK6 pada domain C-terminal dan N-terminal. Pola pengikatan mengindikasikan bahwa cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, peonidin, dan peonidin-3-glucoside berikatan pada residu CDK6 yang sama seperti Palbociclib (kontrol). Penemuan ini mengindikasikan bahwa senyawa dari jagung ungu berpotensi sebagai inhibitor kompetitif CDK6. Peonidin-3-glucoside menunjukkan energi pengikatan terkecil yaitu -282.5 kcal/mol mendekati palbociclib (-329.4 kcal/mol).

Kata kunci: Antocyanidin, Antocyanin, Kanker Payudara, CDK6, Palbociclib

1. LATAR BELAKANG

Kanker merupakan salah satu penyakit multifaktor dan multi fase, dimana siklus sel memainkan peran esensial dalam regulasi di level seluler. Disregulasi siklus sel dapat mempengaruhi ketidakseimbangan proto-onkogen, penekan tumor, dan protein terkait siklus sel (Du et al., 2020). Sehingga, memicu pembelahan yang tidak terbatas dan kapasitas untuk bermetastasis yang mengarah pada berkembangnya stadium kanker (Łukasiewicz et al., 2021). Kanker payudara merupakan masalah kesehatan utama yang dialami perempuan karena

tingginya angka kematian dan kesakitan. Penyebab utamanya adalah faktor genetik dan faktor hormonal (Khairani et al., 2019). Saat ini, lebih dari 85% pasien kanker payudara bertahan hidup lebih dari 5 tahun dan sekitar 80% bertahan hidup lebih dari 10 tahun setelah diagnosis (Heins et al., 2022). Selain itu, diperkirakan 2,3 juta kasus baru kanker payudara didiagnosis secara global setiap tahunnya. Proyeksi saat ini menunjukkan bahwa pada tahun 2030 jumlah kasus baru yang didiagnosis di seluruh dunia bisa mencapai 2,7 juta setiap tahunnya, sementara jumlah kematian mencapai 0,87 juta (Pavlovic et al., 2023).

Pilihan pengobatan untuk kanker payudara meliputi pengobatan lokal seperti pembedahan dan radioterapi serta pengobatan sistemik seperti kemoterapi, terapi hormonal dan terapi bertarget. Kemoterapi meningkatkan pengendalian tumor, meningkatkan kemungkinan penyembuhan dan memperpanjang hidup pasien kanker payudara (Folorunso et al., 2023). Kemoterapi berbasis antrasiklin (ABC) (kombinasi epirubisin atau adriamycin dengan siklofosfamid) menunjukkan manfaat yang lebih unggul, namun, memiliki efek sitotoksik yang mengganggu siklus sel. Akibatnya, efek samping merugikan seperti gangguan gastrointestinal, penekanan sumsum tulang, neuropati, rambut rontok, kelelahan dan kelainan kulit sering dialami pasien akibat pengobatan yang diterima (Dickens & Ahmed, 2018; Folorunso et al., 2023; Moo et al., 2018).

Potensi fitomedisin menjadi alternatif yang lebih disukai karena efek sampingnya yang lebih minimal dibandingkan dengan obat kemoterapi. Meskipun pengobatan alami tidak dapat menyembuhkan kanker payudara, menjaga pola makan yang tepat, olahraga teratur, dan tidur yang cukup akan membantu melawan kanker (Shrihastini et al., 2021). Senyawa bioaktif antosianin telah menunjukkan potensi untuk menghambat *triple-negative breast cancer* (TNBC) pada penelitian pra-klinis (Rabelo et al., 2023). Selain itu, antosianin juga memiliki efek kemopreventif antikanker terkait dengan peningkatan apoptosis, penurunan proliferasi sel, serta penghentian siklus sel (Fakhri et al., 2020).

Jagung ungu merupakan salah satu tanaman pangan yang kaya antosianin. Antosianin termasuk senyawa larut air yang bertanggung jawab atas keberadaan pigmen berwarna pada biji-bijian. Varietas jagung berpigmen, seperti jagung ungu bernilai tinggi karena kandungan senyawa fenoliknya yang tinggi, seperti flavonoid dan antosianin. Kandungan senyawa fenolik pada jagung ungu yaitu nilai kandungan total proantosianin (TPA) sebesar 1381 µg/g, DW), total antosianin (TAC) (780 µg/g DW), total flavonoid (TFC) (1998 µg/g DW) dan polifenol total (TPC) (4047 µg/g DW) (Vilcacundo et al., 2022). Di Indonesia, jagung ungu juga mulai dibudidayakan sejak diketahui potensinya sebagai sumber pangan fungsional yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa antosianin

bermanfaat sebagai antioksidan, anti diabetes, anti hipoglikemik, antihipertensi, antikanker, anti inflamasi, anti mutagenik, anti mikroba, anti obesitas, mencegah gangguan fungsi hati dan penyakit degeneratif lainnya (Suarni et al., 2021; Valenza et al., 2018). Cyanidin, pelargonidin, peonidin, cyanidin-3-glukosida, pelargonidin-3-glukosida dan peonidin-3-glukosida merupakan antosianin utama yang terkandung dalam ekstrak jagung ungu (Long et al., 2013; Ramos-Escudero et al., 2012; Tian et al., 2019; Vayupharp & Laksanalamai, 2015).

Studi *in vitro* dan *in silico* juga telah dilakukan dan menunjukkan ekstrak jagung ungu dan jagung merah menunjukkan efek anti-proliferasi pada sel kanker usus besar yang diindikasikan oleh peningkatan marker apoptosis yaitu BAX, Bcl-2, sitokrom c, dan TRAILR2/D5. Selanjutnya, hasil analisis secara *in silico* menunjukkan energi pengikatan kompleks cyanidin-3-glukosida dengan tirosin kinase non-reseptor dan peonidin dengan reseptor tirosin kinase sebesar $-7,86$ dan $-7,76$ kkal/mol yang menunjukkan potensi senyawa jagung ungu dalam menghambat proliferasi sel kanker kolon (Mazewski et al., 2017). Sejauh ini, potensi ekstrak jagung ungu sebagai agen anti-kanker payudara dan mekanismenya masih belum diketahui. Oleh karena itu, perlu dilakukan kajian biofungsi senyawa yang terkandung dalam jagung ungu dalam menghambat gen-gen target yang terlibat dalam kaskade gen-gen kanker payudara.

2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tiga senyawa utama dari jagung ungu lokal, yaitu cyanidin, pelargonidin, dan peonidin yang bertindak sebagai ligand. Penanda sel kanker payudara yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *Cyclin-Dependent Protein Kinase 6* (CDK6) sekaligus bertindak sebagai reseptor. Selain itu, digunakan obat sintetik Palbociclib sebagai kontrol pembanding dalam penelitian ini. Palbociclib merupakan obat sintetik oral kelas pertama dan sangat selektif pada kanker payudara stadium lanjut (Serra et al., 2019).

Data Mining

Database PubChem NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) digunakan untuk memperoleh struktur ligan (cyanidin, pelargonidin, dan peonidin) serta struktur Palbociclib dalam format sdf. Reseptor (*Cyclin-Dependent Protein Kinase 6*) dan strukturnya diperoleh dari RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>).

Preparasi Ligan dan Reseptor

Ligan dipreparasi menggunakan *software* PyRx 0.8 untuk meminimalkan energi. Sedangkan, reseptor dipreparasi menggunakan *software* Discovery studio. Setelah preparasi selesai, seluruhnya disimpan dengan format .pdb menggunakan open babel (Agustin et al., 2020).

Analisis Drug-likeness

Antosianin dari jagung ungu diselidiki kemungkinannya sebagai kandidat obat melalui server SWISS ADME (<http://www.swissadme.ch>). Parameter fisiko-kimia (H bond acceptor, H bond donor, rotatable bond, dan iLOGP) untuk mengidentifikasi kandidat obat yang potensial (Sivaraman & Pradeep, 2020). Uji bioaktivitas dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa dari ekstrak jagung ungu yang berpotensi sebagai anti-kanker payudara menggunakan server PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>). PASS merupakan database yang berisi data aktivitas senyawa (Syamsul Hidayat et al., 2019).

Docking Molekuler

Docking molekuler antara ligan (cyanidin, pelargonidin, peonidin, palbociclib) dan reseptor CDK6 dilakukan menggunakan *software* Hex 8.0. Kolom pengaturan diatur dalam mode Shape+Electro+DARS (Tribudi et al., 2022). Grid dimension diatur 0.6, solution range 180, twist range 360, distance range 40, translation step 0.8 dan score threshold 0.0.

Analisis Data

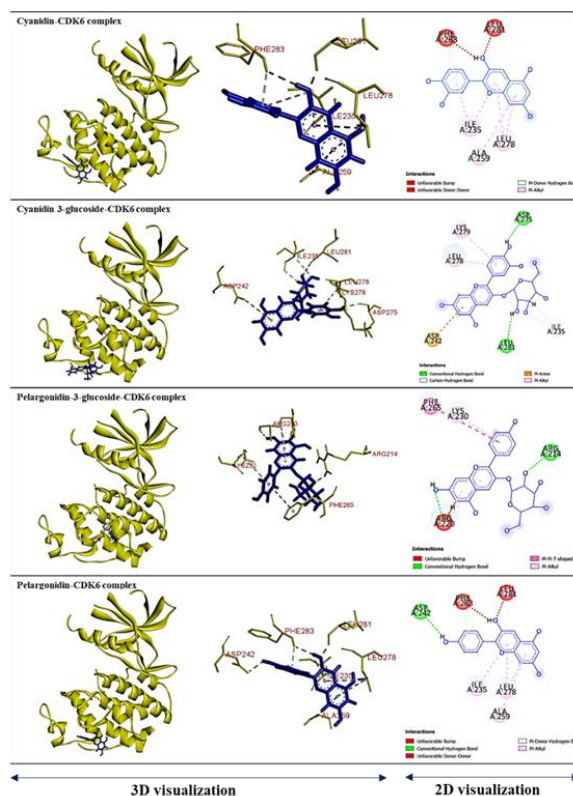
Kompleks ligan dan reseptor yang telah berhasil didocking selanjutnya dianalisis residu asam aminonya. Jenis dan energi pengikatan interaksi reseptor-ligan diidentifikasi menggunakan perangkat lunak Discovery studio (Agustin et al., 2022). Sisi pengikatan residu asam amino, jenis ikatan kimia, dan energi ikat dianalisis menggunakan *software* microsoft excel 2013.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil docking molekuler antara senyawa bioaktif ekstrak jagung ungu (cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, peonidin, dan peonidin-3-glucoside) dengan cyclin-dependent protein kinase 6 (CDK6) ditunjukkan oleh pola pengikatan residu asam amino, jenis ikatan kimia, dan energi pengikatan. Studi kristalografi sinar-X menunjukkan bahwa struktur keseluruhan CDK6 berupa lipatan bilobal yang terdiri dari domain N-terminal dan C-terminal. Lobus N-terminal terdiri dari residu 1-100 yang tersusun dari 5 untai b-sheet antiparalel dan heliks α C. Domain C-terminal berbentuk heliks- α dan terdiri dari residu 101–326 (Tadesse et al., 2015).

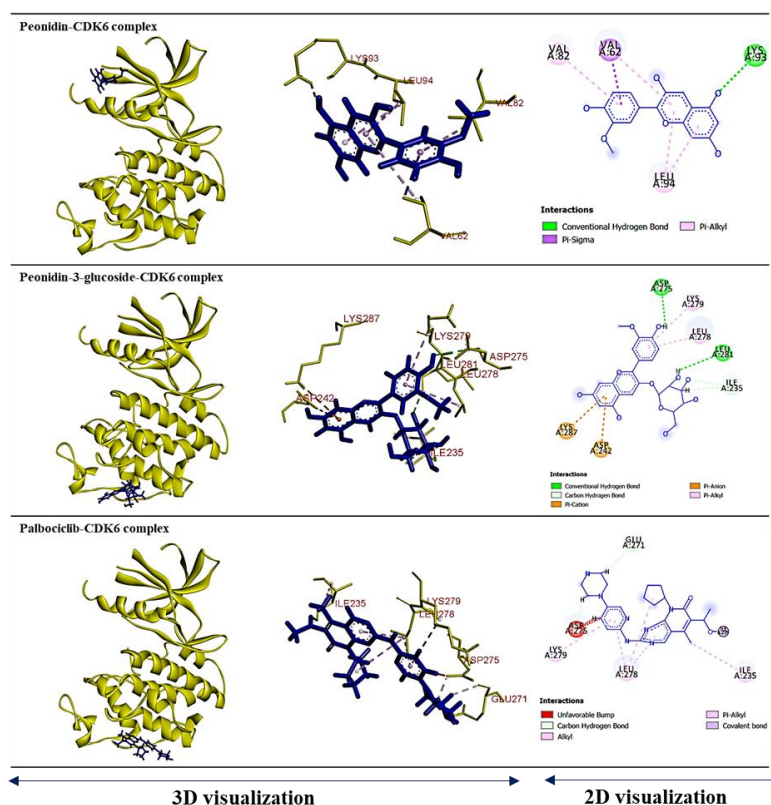
Interaksi molekuler cyanidin-CDK6 complex melibatkan enam residu asam amino yaitu PHE283, ILE235, LEU278, ALA259, LEU278, dan ILE235. Pengikatan cyanidin-CDK6 complex distabilkan oleh interaksi hidrogen dan hidrofobik. Cyanidin 3-glucoside mampu mengikat CDK6 pada residu asam amino LEU281, ASP275, ILE235, ILE235, ASP242, LEU278, dan LYS279. Interaksi ini (LEU281, ASP275, ILE235, ILE235, ASP242, LEU278, dan LYS279) distabilkan oleh ikatan hidrogen dan hidrofobik, serta interaksi elektrostatic. Pelargonidin 3-glucoside mampu mengikat domain CDK6 pada residu asam amino ARG214, ARG220, PHE265, ARG220, dan LYS230. Interaksi hidrogen dan hidrofobik menstabilkan interaksi ini (ARG214, ARG220, PHE265, ARG220, dan LYS230). Terdapat enam residu asam amino dari CDK6 yang terikat oleh pelargonidin meliputi ASP242, PHE283, ILE235, LEU278, dan ALA259. Interaksi pelargonidin-CDK6 complex distabilkan oleh dua ikatan hidrogen dan empat interaksi hidrofobik (Gambar 1).

Berdasarkan hasil docking molekuler (Gambar 2) menunjukkan bahwa terdapat empat residu asam amino dari CDK6 yang terikat oleh peonidin meliputi LYS93, VAL62, LEU94, dan VAL82. Interaksi peonidin-CDK6 complex distabilkan oleh satu ikatan hidrogen dan lima interaksi hidrofobik. Peonidin-3-glucoside mampu mengikat CDK6 pada residu asam amino LEU281, ASP275, ILE235, LYS287, ASP242, LEU278, dan LYS279. Peonidin-3-glucoside-CDK6 complex ini distabilkan oleh ikatan hidrogen, hidrofobik, dan interaksi hidrofobik.



Gambar 1. Docking molekuler antara senyawa cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin 3-glucoside, pelargonidin dengan Cyclin-Dependent Protein Kinase 6 (CDK-6).

Penelitian kami menggunakan Palbociclib (obat sintetik) sebagai kontrol. Hasil docking menunjukkan bahwa Palbociclib berinteraksi dengan CDK6 melalui pengikatan pada residu asam amino ASP275, GLU271, LEU278, ILE235, dan LYS279. Menariknya, residu ASP275 pada Palbociclib-CDK6 complex juga ditemukan pada Cyanidin 3-glucoside-CDK6 complex dan Peonidin-3-glucoside-CDK6 complex. Selain itu, lima senyawa bioaktif dari ekstrak jagung ungu (cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, dan peonidin-3-glucoside) ditemukan mengikat residu asam amino yang sama dengan kontrol (Palbociclib) yaitu residu LEU278. Residu ILE235 pada Palbociclib-CDK6 complex juga ditemukan pada interaksi cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin, peonidin-3-glucoside dengan CDK6.



Gambar 2. Docking molekuler kompleks peonidin, peonidin-3-glucoside, palbociclib (sebagai kontrol) dengan Cyclin-Dependent Protein Kinase 6 (CDK-6).

Cyanidin 3-glucoside-CDK6 complex dan peonidin-3-glucoside-CDK6 complex menunjukkan sisi pengikatan yang sama seperti kontrol Palbociclib-CDK6 complex yaitu pada residu LYS279 (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa lima senyawa dari ekstrak jagung ungu (cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, dan peonidin-3-glucoside) berperan sebagai inhibitor CDK6 secara kompetitif melalui pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Akibatnya, aktivitas katalitik enzim terhambat. Menariknya lagi, keempat residu asam amino CDK6 ini (ASP275, LEU278, ILE235, dan LYS279) berada pada C-terminal yang merupakan sisi katalitik dari CDK6 (Yousuf et al., 2022).

CDK6 memainkan peran penting dalam perkembangan kanker melalui pensinyalan (RB)-E2F. Regulasi tak terkontrol dari jalur siklin D-CDK4/6-INK4-RB menyebabkan siklus

Tabel 1. Interaksi antosianidin dan antosianin utama dari jagung ungu dengan CDK6

Compounds	Point interaction	Chemistry bond	Type	Energy binding (kcal/mol)
Cyanidin-CDK6 complex	A:PHE283:HN - :LIG1	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	-238.8
	:LIG1 - A:ILE235	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:ALA259	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
Cyanidin 3-glucoside-CDK6 complex	:LIG1 - A:LEU281:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	-270
	:LIG1:H - A:ASP275:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	A:ILE235:CA - :LIG1:O	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
	:LIG1:H - A:ILE235:O	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
	A:ASP242:OD2 - :LIG1	Electrostatic	Pi-Anion	
Pelargonidin 3-glucoside-CDK6 complex	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	-280.8
	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	A:ARG214:HH11 - :LIG1:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	:LIG1:H - A:ARG220:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	A:PHE265 - :LIG1	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	
Pelargonidin-CDK6 complex	:LIG1 - A:ARG220	Hydrophobic	Pi-Alkyl	-248.1
	:LIG1 - A:ARG220	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LYS230	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1:H - A:ASP242:OD2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	A:PHE283:HN - :LIG1	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	
Peonidin-CDK6 complex	:LIG1 - A:ILE235	Hydrophobic	Pi-Alkyl	-241.3
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:ALA259	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:VAL82	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
Peonidin 3-glucoside-CDK6 complex	A:LYS93:HZ3 - :LIG1:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	-282.5
	A:VAL62:CG2 - :LIG1	Hydrophobic	Pi-Sigma	
	:LIG1 - A:VAL62	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU94	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU94	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
Palbociclib-CDK6 complex (as a control)	:LIG1 - A:VAL82	Hydrophobic	Pi-Alkyl	-329.4
	:LIG1:H - A:LEU281:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	:LIG1:H - A:ASP275:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	A:ILE235:CA - :LIG1:O	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
	:LIG1:H - A:ILE235:O	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
Palbociclib-CDK6 complex (as a control)	A:LYS287:NZ - :LIG1	Electrostatic	Pi-Cation	-329.4
	A:ASP242:OD2 - :LIG1	Electrostatic	Pi-Anion	
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1:H - A:ASP275:OD1	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
Palbociclib-CDK6 complex (as a control)	:LIG1:H - A:GLU271:O	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	-329.4
	A:LEU278 - :LIG1	Hydrophobic	Alkyl	
	:LIG1:C - A:ILE235	Hydrophobic	Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LEU278	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
Palbociclib-CDK6 complex (as a control)	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	-329.4
	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
	:LIG1 - A:LYS279	Hydrophobic	Pi-Alkyl	

sel dan pertumbuhan sel tak terkontrol (Baig et al., 2022). CDK 6 dalam kompleks dengan cyclin D dan CDK2/cyclin E Dapat menginduksi fosforilasi dari RB sehingga terjadi proliferasi dan inisiasi pembelahan sel. Apabila CDK6 dihambat maka tidak terjadi hiperfosforilasi Rb sehingga Rb dihambat untuk melakukan inisiasi pembelahan sel atau disebut “G1 restriction point” (Corona & Generali, 2018).

Metode docking molekuler membantu memprediksi orientasi pengikatan suatu senyawa dalam domain pengikatan reseptor dan energi pengikatannya. Semakin kecil energi pengikatan menunjukkan bahwa molekul akan semakin mudah berikatan dengan molekul yang lain, dan sebaliknya (Agustin et al., 2022).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan. Lima senyawa bioaktif dari ekstrak jagung ungu (cyanidin, cyanidin 3-glucoside, pelargonidin-3-glucoside, pelargonidin, dan peonidin-3-glucoside) mengikat sisi aktif CDK6 dengan pola pengikatan yang sama dengan obat Palbociclib, yaitu pada residu ASP275, LEU278, ILE235, dan LYS279. Energi pengikatan yang kuat pada peonidin-3-glucoside menunjukkan aktivitas penghambatan paling potensial terhadap CDK6. Penghambatan CDK6 oleh senyawa dari ekstrak jagung ungu dapat menurunkan aksesibilitas substrat enzim dengan bertindak sebagai penghambat kompetitif yang akhirnya menghasilkan penghambatan enzim. Hal ini mengarah pada penemuan obat anti-kanker payudara berbasis senyawa alami dari ekstrak jagung ungu.

DAFTAR REFERENSI

- Agustin, A. T., Julianto, E., Julianus, J., & Riranto, J. (2022). Potential role of betel leaf (*Piper betle* L.) water extract as antibacterial *Escherichia coli* through inhibition of β -ketoacyl-[acyl carrier protein] synthase I. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(11), 1802–1808.
- Agustin, A. T., Safitri, A., & Fatchiyah, F. (2020). An *in silico* approach reveals the potential function of cyanidin-3-O-glucoside of red rice in inhibiting the advanced glycation end products (AGEs)-receptor (RAGE) signaling pathway. *Acta Informatica Medica*, 28(3), 170–179.
- Baig, M. H., Yousuf, M., Khan, M. I., Khan, I., Ahmad, I., Alshahrani, M. Y., Hassan, M. I., & Dong, J.-J. (2022). Investigating the mechanism of inhibition of cyclin-dependent kinase 6 inhibitory potential by selonsertib: Newer insights into drug repurposing. *Frontiers in Oncology*, 12.
- Corona, S. P., & Generali, D. (2018). Abemaciclib: A CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2– advanced breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 321–330.
- Dickens, E., & Ahmed, S. (2018). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 36(3), 134–138.
- Du, Q., Guo, X., Wang, M., Li, Y., Sun, X., & Li, Q. (2020). The application and prospect of CDK4/6 inhibitors in malignant solid tumors. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 41.
- Fakhri, S., Khodamorady, M., Naseri, M., Farzaei, M. H., & Khan, H. (2020). The ameliorating effects of anthocyanins on the cross-linked signaling pathways of cancer dysregulated metabolism. *Pharmacological Research*, 159, 104895.
- Folorunso, S. A., Abiodun, O. O., Abdus-Salam, A. A., & Wuraola, F. O. (2023). Evaluation of side effects and compliance to chemotherapy in breast cancer patients at a Nigerian tertiary hospital. *Ecancermedicalscience*, 17.

- Heins, M. J., de Lig, K. M., Verloop, J., Siesling, S., Korevaar, J. C., Berendsen, A., Brandenburg, D., Dassen, A., Jager, A., Hugtenburg, J., & van der Weele, G. (2022). Adverse health effects after breast cancer up to 14 years after diagnosis. *The Breast*, 61, 22–28.
- Khairani, S., Keban, S. A., & Afrianty, M. (2019). Evaluation of drug side effects chemotherapy on quality of life (QOL) breast cancer patients at Hospital X in Jakarta. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(1), 9.
- Long, N., Suzuki, S., Sato, S., Naiki-Ito, A., Sakatani, K., Shirai, T., & Takahashi, S. (2013). Purple corn color inhibition of prostate carcinogenesis by targeting cell growth pathways. *Cancer Science*, 104(3), 298–303.
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*, 13(17), 4287.
- Mazewski, C., Liang, K., & Gonzalez de Mejia, E. (2017). Inhibitory potential of anthocyanin-rich purple and red corn extracts on human colorectal cancer cell proliferation *in vitro*. *Journal of Functional Foods*, 34, 254–265.
- Moo, T.-A., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of breast cancer therapy. *PET Clinics*, 13(3), 339–354.
- Pavlovic, D., Niciforovic, D., Papic, D., Milojevic, K., & Markovic, M. (2023). CDK4/6 inhibitors: Basics, pros, and major cons in breast cancer treatment with specific regard to cardiotoxicity – A narrative review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15.
- Rabelo, A. C. S., Guerreiro, C. de A., Shinzato, V. I., Ong, T. P., & Noratto, G. (2023). Anthocyanins reduce cell invasion and migration through Akt/mTOR downregulation and apoptosis activation in triple-negative breast cancer cells: A systematic review and meta-analysis. *Cancers*, 15(8), 2300.
- Ramos-Escudero, F., Muñoz, A. M., Alvarado-Ortíz, C., Alvarado, Á., & Yáñez, J. A. (2012). Purple corn (*Zea mays* L.) phenolic compounds profile and its assessment as an agent against oxidative stress in isolated mouse organs. *Journal of Medicinal Food*, 15(2), 206–215.
- Serra, F., Lapidari, P., Quaquerini, E., Tagliaferri, B., Sottotetti, F., & Palumbo, R. (2019). Palbociclib in metastatic breast cancer: Current evidence and real-life data. *Drugs in Context*, 8, 1–16.
- Shrihastini, V., Muthuramalingam, P., Adarshan, S., Sujitha, M., Chen, J.-T., Shin, H., & Ramesh, M. (2021). Plant-derived bioactive compounds, their anti-cancer effects, and *in silico* approaches as an alternative target treatment strategy for breast cancer: An updated overview. *Cancers*, 13(24), 6222.
- Sivaraman, D., & Pradeep, P. S. (2020). Exploration of bioflavonoids targeting dengue virus NS5 RNA-dependent RNA polymerase: *In silico* molecular docking approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*.

- Suarni, Sulistyaningrum, A., & Aqil, M. (2021). The utilization of young-harvested purple corn for *dodol* processed to support functional food diversification. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 911(1), 012071.
- Tadesse, S., Yu, M., Kumarasiri, M., Le, B. T., & Wang, S. (2015). Targeting CDK6 in cancer: State of the art and new insights. *Cell Cycle*, 14(20), 3220–3230.
- Tian, X., Xin, H., Paengkoum, P., Paengkoum, S., Ban, C., & Sorasak, T. (2019). Effects of anthocyanin-rich purple corn (*Zea mays* L.) stover silage on nutrient utilization, rumen fermentation, plasma antioxidant capacity, and mammary gland gene expression in dairy goats. *Journal of Animal Science*, 97(3), 1384–1397.
- Tribudi, Y. A., Agustin, A. T., Setyaningtyas, D. E., & Gusmalawati, D. (2022). Bioactive compound profile and biological modeling reveals the potential role of purified methanolic extract of sweet flag (*Acorus calamus* L.) in inhibiting the dengue virus (DENV) NS3 protease-helicase. *Indonesian Journal of Chemistry*, 22(2), 331–341.
- Valenza, A., Bonfanti, C., Pasini, M. E., & Bellosta, P. (2018). Anthocyanins function as anti-inflammatory agents in a *Drosophila* model for adipose tissue macrophage infiltration. *BioMed Research International*, 2018, 1–9.
- Vayupharp, B., & Laksanalamai, V. (2015). Antioxidant properties and color stability of anthocyanin purified extracts from Thai waxy purple corn cob. *Journal of Food and Nutrition Research*, 3(10), 629–636.
- Vilcacundo, E., Montalvo, V., Sanaguano, H., Moran, R., Carrillo, W., & García, A. (2022). Identification of phytochemical compounds, functional properties, and antioxidant activity of germinated purple corn protein concentrate and its gastrointestinal hydrolysates. *Agronomy*, 12(9), 2217.
- Yousuf, M., Shamsi, A., Anjum, F., Shafie, A., Islam, A., Haque, Q. M. R., Elsbali, A. M., Yadav, D. K., & Hassan, M. I. (2022). Effect of pH on the structure and function of cyclin-dependent kinase 6. *PLoS ONE*, 17(2), 1–12.