

INTISARI

Pentagamavunon-1 (PGV-1), agen kemopreventif potensial dengan efek sitotoksik yang kuat. Peningkatan efektivitas PGV-1 merupakan tantangan baru. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa senyawa bahan alam, hesperidin, memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker dengan efek sitotoksitas yang lebih rendah. Kombinasi dengan hesperidin diharapkan dapat meningkatkan efektivitas dari PGV-1. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek sitotoksik, modulasi siklus sel, level ROS, dan *senescence*, serta protein target potensial dari PGV-1 dan hesperidin pada sel kanker payudara luminal. Studi bioinformatika menunjukkan PGV-1 dan hesperidin masing-masing menarget protein yang berperan penting pada kanker payudara luminal, yakni CDK1, ESR1, dan TOP2A. Uji sitotoksik dengan pewarnaan *trypan blue* membuktikan PGV-1 memiliki efek sitotoksik dengan nilai IC_{50} 2 μ M dan hesperidin IC_{50} 200 μ M, dan kombinasi keduanya dengan sub-dosis IC_{50} terbukti memiliki efek yang sinergis dengan nilai $CI < 1$. Pewarnaan *propidium iodide* (PI) dengan *flowcytometry* menunjukkan kombinasi PGV-1 0,5 μ M + hesperidin 100 μ M dan PGV-1 1 μ M + hesperidin 100 μ M mampu meningkatkan penghentian siklus sel pada fase G2/M secara signifikan. Sementara uji Annexin V-PI konsentrasi PGV-1 1 μ M dan hesperidin 100 μ M perlakuan 4 jam sudah terlihat efek peningkatan level ROS ($p < 0,001$). Sejalan dengan pengujian *senescence* menggunakan SA- β -gal perlakuan kombinasi mampu meningkatkan presentase sel *senescent* hingga 4-6% ($p < 0,001$). Kesimpulan penelitian ini yaitu hesperidin mampu meningkatkan efektivitas PGV-1, kombinasi keduanya terbukti menginduksi penghentian siklus sel fase G2/M, meningkatkan level ROS, dan *senescence* dibandingkan perlakuan tunggal dengan menarget protein regulator kanker payudara luminal. Dengan demikian, hesperidin berpotensi dikembangkan sebagai agen kombinasi PGV-1 untuk pengobatan kanker payudara luminal.

Kata kunci: Pentagamavunon-1 (PGV-1), hesperidin, sel kanker payudara luminal T47D, siklus sel, bioinformatika.

ABSTRACT

Pentagamavunon-1 (PGV-1) is a potential chemopreventive agent with strong cytotoxic effects. Increasing the effectiveness of PGV-1 is a new challenge. Previous studies have reported that natural compounds, hesperidin, have antiproliferative activity against cancer cells with lower cytotoxicity effects. Combination with hesperidin is expected to increase the effectiveness of PGV-1. This study aimed to analyze the cytotoxic effects, cell cycle modulation, ROS levels, senescence, and potential target proteins of PGV-1 and hesperidin in T47D luminal breast cancer cells. Bioinformatics studies show that PGV-1 and hesperidin each target proteins that play an important role in luminal breast cancer, namely CDK1, ESR1, and TOP2A. Cytotoxic assay with *trypan blue* staining proved that PGV-1 had a cytotoxic effect with IC₅₀ values of 2 µM and hesperidin IC₅₀ 200 µM, and the combination of both with sub-dose of IC₅₀ proved to have a synergistic effect with CI values <1. Propidium iodide (PI) staining by flow cytometry showed that the combination of PGV-1 0.5 µM + hesperidin 100 µM and PGV-1 1 µM + hesperidin 100 µM was able to increase cell cycle arrest in the G2/M phase significantly. While the Annexin V-PI test with PGV-1 concentration of 1 µM and hesperidin 100 µM for 4 hours of treatment showed the effect of increasing ROS levels (p<0.001). Senescence assay using SA-β-gal combination treatment increased the percentage of senescent to 4-6% (p<0.001). This study concludes that hesperidin is able to increase the effectiveness of PGV-1, the combination of the two has been shown to induce G2/M phase cell cycle arrest, increase ROS levels, and senescence compared to a single treatment targeting luminal breast cancer regulatory proteins. Thus, hesperidin has the potential to be developed as a PGV-1 combination agent for the treatment of luminal breast cancer.

Keywords: Pentagamavunon-1 (PGV-1), hesperidin, T47D luminal breast cancer cells, cell cycle, bioinformatics.