

## INTISARI

*Hepatocellular carcinoma (HCC)* adalah jenis kanker hati primer yang paling banyak ditemukan dan memiliki tingkat kekambuhan tinggi. Upaya efektif untuk mengeliminasi sel kanker melalui induksi *apoptosis* merupakan tujuan terapi selama 3 dekade terakhir untuk mencegah kekambuhan. Pentagamavunon-1 (PGV-1) merupakan analog kurkumin yang memiliki efek anti kanker yang lebih baik pada berbagai sel kanker darah, kanker payudara, kanker kolon, dan kanker hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek antiproliferatif dan fenomena kematian sel kanker hati JHH-4 akibat paparan senyawa PGV-1, dibandingkan dengan Sorafenib secara *in vitro*, secara spesifik pada sel yang memiliki ekspresi *MYCN* yang rendah, berdasarkan efek fisiologis selulernya. Viabilitas sel dianalisis menggunakan metode CCK-8 *assay*, sedangkan profil siklus sel dan *apoptosis* dikuantifikasi berdasarkan hasil *flow cytometry*. Pewarnaan sel menggunakan May-grunwald giemsa digunakan untuk menentukan fase kematian sel. Sedangkan pewarnaan X-gal digunakan untuk menilai aktivitas penuaan sel. Hasil uji menunjukkan bahwa PGV-1 memiliki efek sitotoksik yang lebih kuat daripada Sorafenib, dengan nilai  $IC_{50}$  2  $\mu$ M dan 6  $\mu$ M, secara berurutan. Lebih lanjut PGV-1 dapat menghambat pertumbuhan sel secara permanen, namun tidak pada Sorafenib. Lebih lanjut, PGV-1 secara konsisten menginduksi siklus sel pada fase G2/M, khususnya mitosis *arrest*. Sebaliknya, Sorafenib dengan konsentrasi yang lebih tinggi tidak mengubah profil siklus sel. Selain itu, PGV-1 menginduksi penuaan sel dan *apoptosis*, menunjukkan bahwa sel tidak mengalami relaps karena telah mengalami penuaan dan *apoptosis*. Secara keseluruhan, PGV-1 berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat kemoterapi kanker hati melalui penghambatan proliferasi secara permanen, induksi mitosis *arrest*, induksi *senescence*, dan induksi *apoptosis*.

Kata kunci: *HCC*, PGV-1, Penghambatan persisten, *Senescence*, *Apoptosis*

## ABSTRACT

*Hepatocellular carcinoma* (HCC) is the most commonly found primary liver cancer type and has a high recurrence rate. Effective efforts to eliminate cancer cells through *apoptosis* induction have been the therapeutic goal for the past three decades to prevent recurrence. Pentagamavunon-1 (PGV-1) is a curcumin analog that exhibits better anti-cancer effects on various blood cancer cells, breast cancer, colon cancer, and liver cancer. This study aims to evaluate the antiproliferative effects and cell death phenomena of JHH-4 liver cancer cells due to exposure to PGV-1 compound, compared to Sorafenib *in vitro*, specifically on cells with low MYCN expression, based on their cellular physiological effects. Cell viability was analyzed using the CCK-8 assay method, while cell cycle profiles and *apoptosis* were quantified based on flow cytometry results. May-Grünwald Giemsa cell staining was used to determine the cell death phase, while X-gal staining was used to assess cell aging activity. The results showed that PGV-1 has a stronger cytotoxic effect than Sorafenib, with IC<sub>50</sub> values of 2  $\mu$ M and 6  $\mu$ M, respectively. Furthermore, PGV-1 could permanently inhibit cell growth, but not Sorafenib. Moreover, PGV-1 consistently induced cell cycle arrest in the G2/M phase, particularly mitosis arrest. In contrast, Sorafenib at higher concentrations did not alter the cell cycle profile. Additionally, PGV-1 induced cell aging and *apoptosis*, indicating that cells did not relapse because they had undergone aging and *apoptosis*. Overall, PGV-1 has the potential to be developed as a candidate for liver cancer chemotherapy through permanent proliferation inhibition, mitosis arrest induction, senescence induction, and *apoptosis* induction.

Keywords: HCC, PGV-1, Persistent inhibition, Senescence, *Apoptosis*