

INTISARI

Kanker payudara sebagai jenis kanker dengan kasus tertinggi di Indonesia tahun 2020 (16,6%). Keganasan tumor, respon buruk terhadap pengobatan dan resistensi obat merupakan penyebab utama kegagalan terapi. Resistensi obat dan keganasan tumor salah satunya disebabkan oleh sel induk kanker payudara (*breast cancer stem cell* / BCSC). Studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan Honokiol (HNK; 3',5-di- (2-propenyl) -1,1'-biphenyl-2,2'-diol) mampu menghambat pertumbuhan berbagai jenis kanker, menginduksi apoptosis sel kanker ovarium yang resisten terhadap cisplatin dan pada kanker payudara yang resisten terhadap tamoxifen serta uji pre-klinik menunjukkan hasil positif pada terapi melalui injeksi intravena pada kanker serviks, kanker otak dan kanker lambung. HNK juga berpotensi mengaktifkan tumor supresor LKB1 yang menghambat STAT3 dan menghilangkan *stem-like phenotype* pada kanker payudara. Sehingga HNK berpotensi dalam pengobatan dan kemoprevensi BCSC.

Penelitian ini didesain untuk memprediksi potensi HNK pada penghambatan BCSC. Pendekatan bioinformatika dilakukan untuk memprediksi *potential target genes of honokiol* (PTGH). Pengujian *in vitro* dilakukan untuk melihat potensi honokiol pada penghambatan pertumbuhan BCSC menggunakan 3D *tumorsphere* sel kanker payudara MCF-7. Analisis bioinformatika memprediksi 8 PTGH yaitu *CCND1*, *SIRT2*, *AURKB*, *VEGFA*, *HDAC1*, *CASP9*, *HSP90AA1*, dan *HSP90AB1* yang berpotensi menghambat siklus sel BCSC. Lebih lanjut analisis bioinformatika memprediksi mekanisme penghambatan pertumbuhan BCSC oleh PTGH melalui jalur PI3K/Akt/mTOR, HIF1/NF- κ B dan MMP/HDAC1 serta induksi apoptosis melalui peningkatan protein pro-apoptosis.

Penggunaan kultur mamosfer (3D) belum berhasil memperkaya marker BCSC pada sel MCF-7. Uji sitotoksitas menunjukkan HNK bersifat sitotoksik tinggi pada sel MCF-7 2D dan bersifat sitotoksik sedang pada sel MCF-7 3D dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 11,01 μ g/mL dan 40,37 μ g/mL. Hasil uji *in vitro* menunjukkan tren positif penghambatan pertumbuhan MCF-7 oleh HNK. Sehingga HNK berpotensi menghambat pertumbuhan BCSC melalui PTGH hasil bioinformatika.

Kata kunci: *breast cancer stem cell*, honokiol, bioinformatika, MCF-7, *in vitro*.

ABSTRACT

Breast cancer is the highest reported cancer type in Indonesia in 2020, comprising 16.6% of all cases. The malignancy of tumors, poor treatment response, and drug resistance are major reasons for therapy failures. One of the contributors to drug resistance and tumor malignancy is breast cancer stem cells (BCSCs). In vitro and in vivo studies have shown that Honokiol (HNK; 3',5-di-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-diol) inhibits the growth of various cancers, induces apoptosis in cisplatin-resistant ovarian cancer cells, tamoxifen-resistant breast cancer cells, and has shown positive results in preclinical trials for cervical, brain, and gastric cancers via intravenous injection. HNK also potentially activates the tumor suppressor LKB1, inhibiting STAT3 and eliminating the stem-like phenotype in breast cancer.

Therefore, HNK holds promise for BCSC therapy and chemoprevention. This study aimed to predict HNK's potential in inhibiting BCSCs. Bioinformatics approaches were used to predict potential target genes of honokiol (PTGH). In vitro testing assessed HNK's potential in inhibiting BCSC growth using 3D tumorspheres of MCF-7 breast cancer cells. Bioinformatics analysis predicted 8 PTGHs: CCND1, SIRT2, AURKB, VEGFA, HDAC1, CASP9, HSP90AA1, and HSP90AB1, which potentially inhibit the BCSC cell cycle. Further analysis predicted that PTGHs inhibit BCSC growth through the PI3K/Akt/mTOR, HIF1/NF- κ B, and MMP/HDAC1 pathways, inducing apoptosis via increased pro-apoptotic proteins.

Mammosphere culture (3D) did not enrich BCSC markers in MCF-7 cells. Cytotoxicity assays showed HNK to be highly cytotoxic to MCF-7 cells in 2D (IC_{50} = 11.01 μ g/mL) and moderately cytotoxic in 3D (IC_{50} = 40.37 μ g/mL). In vitro results demonstrated a positive trend of MCF-7 growth inhibition by HNK. Thus, HNK has the potential to inhibit BCSC growth through PTGHs identified via bioinformatics.

Keywords: breast cancer stem cell, honokiol, bioinformatics, MCF-7, in vitro.